

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISI
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLO

489 478 08
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074973-00010-0000

Fecha 2008-05-08 17:01:00 Des: 2020 NULCACIONAL
Lta 11 PATENTILLY Lvs 379 PASLACIONAL
Act 449 RESPALSOPOSIC Folios 16

Señora Jefe de la
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 05074973
Asunto : DEFENSA - DEFENSA DE MEDICAMENTO PARA LA
PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA
ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSIÓN
Solicitante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
OPOSITOR : PROCAPS S.A.
Fecha de Presentación: 29 de julio de 2005.

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la doctora Laura Catalina SILVA BARRERA, apoderada de la sociedad PROCAPS S.A. opositora en el asunto de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio No. 14640, mediante el cual su Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el dieciséis (16) de noviembre de dos mil siete (2007). Mediante memorial radicado ante ese Despacho el cinco (5) de febrero de dos mil ocho (2008) solicité un plazo adicional de sesenta (60) días para atender el mencionado Oficio. Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a la petición de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por PROCAPS S.A.

En consecuencia, se declare que el invento titulado **MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSIÓN** cumple con los requisitos exigidos en los artículos 14, 16, Y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Informo a ese Despacho, que junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

Este nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 26 reivindicaciones.

La reivindicación independiente 1 ha sido modificada para limitar el alcance de la presente invención a una composición farmacéutica del antagonista de los receptores de angiotensina II, a saber: olmesartan medoxomil y sus sales farmacológicamente aceptables, y un bloqueador de los canales de calcio seleccionado entre azelnidipina, amlodipina o besilato de amlodipina.

Por otra parte se han eliminado del capítulo reivindicatorio cláusulas relacionadas con usos y métodos terapéuticos.

V. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que el invento para el cual se solicita la protección a

través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos de los artículos 14, 16, y 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En primer lugar, solicito a ese Despacho tener en cuenta para el estudio de patentabilidad el nuevo pliego reivindicatorio aquí presentado.

En relación con las objeciones presentadas por la opositora al invento titulado **MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSIÓN**, señalo lo siguiente:

5.1. Ausencia de altura inventiva:

El opositor alega que la invención que se tramita en el expediente de la referencia carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de las publicaciones internacionales US4572909 (en adelante D1), US5616599 (en adelante D2), EP0628313 (en adelante D3), WO9220342 (en adelante D4), CA2551963 (en adelante D5), y WO0027396 (en adelante D6).

5.1.1 Consideraciones previas

Inicialmente resulta contrario a lo preceptuado por el Manual Andino de Patentes citar seis documentos para controvertir el nivel inventivo de la presente invención.

Lo anterior, por cuanto tratándose del examen de nivel inventivo el mismo solo puede efectuarse frente a uno o máximo dos documentos, los cuales adicionalmente deben corresponder al estado del arte mas cercano a la invención, esto es, que traten o solucionen el mismo problema técnico dentro de la misma área de la ciencia.

En contraposición a lo indicado a este respecto por el Manual Andino de Patentes, el opositor ha citado seis documentos diferentes sin hacer precisión sobre los que él considera relevantes para

adelantar el examen o sobre cuáles son el estado del arte más cercano.

Si bien lo anterior no permite dar una respuesta a la oposición de la manera más técnica posible, procederemos a demostrar por qué dichos documentos no afectan el nivel inventivo de la presente invención:

5.1.2 Argumentos a favor del nivel inventivo

En forma resumida, el Opositor señala que D1 revela la actividad antihipertensiva del Amlodipino y que D2 lo hace para el Olmesartan medoxomil. Y además señala que para cualquier persona es posible "deducir una solución que combina estos dos fármacos antihipertensivos que actúan por mecanismos totalmente distintos, donde a partir de dicha combinación simplemente se consigue el efecto sumatorio, de manera que no se evidencia ningún efecto sorprendente, inesperado o sinergismo".

A este respecto me permito llamar la atención de su Despacho sobre los resultados comparativos anexos. El análisis de varianza de los resultados obtenidos demuestran que, a diferencia de lo que señala el Opositor, el efecto antihipertensivo de la combinación de amlodipina y olmesartan medoxomil si es sorprendente, pues incluso resulta ser mayor que la combinación de olmesartan medoxomil con "potasio losartán" que es probablemente el más conocido de los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

De otro lado, en el presente caso no se emplea en la composición farmacéutica el amlodipino como tal, sino su derivado: el besilato de amlodipino. En efecto se debe tener en cuenta que dicho derivado no está incluido dentro de las posibles "sales de adición ácida" reivindicadas en D1, toda vez que el becenosulfonato de amlodipina (besilato de amlopídipino) es químicamente diferente de las sales reveladas en la columna 2, líneas 8-11 de D1, que son: sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfonato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, y maleato. Por lo tanto no es justificado argumentar que la combinación de besilato de amlodipina con olmesartan medoxomil, sea obvia ya que

D1 y D2 no tenían enseñanza alguna que permitiera llegar a esta modalidad de la invención, ni mucho menos que permitiera predecir o tener por obvio el efecto sinérgico que la misma presenta.

Así mismo, el opositor alega que la presente solicitud carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de D3 y D4; sin embargo la unión de dichos documentos no es relevante para evaluar la altura inventiva de la presente solicitud pues los antagonistas de los receptores de angiotensina II revelados en ambas referencias no incluyen el compuesto olmesartán medoxomil. Por otra parte, D3 tampoco revela ni sugiere una composición cuyo componente activo sea besilato de amlodipina, y si bien incluye la manidipina, esta por ser "de la misma familia" de la amlodipina, no le resta altura inventiva a la presente invención pues tiene características estructurales distintas.

Finalmente, el Opositor alega que D5 y D6 en combinación afectan el nivel inventivo pues el primero establece características similares entre una lista de antagonistas de los receptores de angiotensina II (derivados de bifeniltetrazoles) y el segundo comprende una composición de telmisartan con lacidipina. El Opositor propone que elegir la amlodipina, por ser similar a la lacidipina, y reemplazar el telmisartan por olmesartan, es una selección evidente para una persona versada en arte, con el fin de llegar a la composición revelada en la presente solicitud. Sin embargo, teniendo en cuenta que la lacidipina no solo es diferente de la amlodipina, y que el bloqueador de canales de calcio de la composición reivindicada por mi Representada, es besilato de amlodipina en lugar de amlodipina, no es claro por qué realizar tal cantidad y variedad de cambios puede ser considerado como evidente, y mucho menos lo es el efecto sinérgico antihipertensivo que tiene la composición planteada en la presente solicitud. En relación con dicho efecto mejorado vale la pena volver sobre los resultados comparativos anexos, pues se ha demostrado que la mezcla de besilato de amlodipina con olmesartan medoxomil es mucho más efectiva que la eventual mezcla de besilato de amlodipina con losartan, así la afirmación que hace el Opositor respecto de la similitud entre las características del CS-866 (olmesartan) y el losartan, no puede ser aceptable.

En otra modalidad de la presente solicitud se pretende proteger la composición farmacéutica cuyos componentes activos son olmesartan medoxomil y azelnidipina. A este respecto, me permito poner de presente que la oposición no se ha dirigido a afectar esta modalidad y en ninguno de los documentos D1 a D6 se revela una composición con esas características. Además, el efecto mejorado de dicha composición se encuentra demostrado en el cuadro 2 de la memoria descriptiva.

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados, resulta claro que las características técnicas de la materia reivindicada en la presente solicitud de patente no solamente no habían sido reveladas por los documentos D1-D6 sino que no resultaban obvias y no se podían derivar de manera evidente de aquellos pues:

1. Se identificaron múltiples características técnicas de la invención que son diferentes a las de todos los documentos citados.
2. Pese a que el Opositor no ha indicado, en su criterio, cuál es el estado del arte más cercano, se ha demostrado que como resultado de las múltiples diferencias entre la materia revelada en los documentos citados y la de la presente solicitud, no es posible en forma obvia llegar a la solución propuesta por mi Representada mediante las enseñanzas insuficientes encontradas en D1 a D6.

Por consiguiente, la invención para la cual mi representada solicita el privilegio de patente es inventiva respecto de los documentos citados como anterioridades por el opositor.

- 5.2. Los hechos anteriormente mencionados, permiten concluir que los documentos citados como fundamento de la oposición, no afectan los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud de patente que se tramita en el expediente de la referencia.

Adicionalmente, cualquier objeción en relación con estos requisitos de patentabilidad ha sido subsanada teniendo en

cuenta la modificación al capítulo reivindicatorio aquí presentada.

En consecuencia, quedan desvirtuadas las afirmaciones de la opositora en contra de la ausencia de patentabilidad del invento para el cual solicita la protección mi representada.

VI. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Declarar infundada la oposición presentada por PROCAPS S.A.
- 6.2. Declarar que el invento titulado **MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSIÓN** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14, 16 y 18 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- 6.3. Conceder la patente para el invento **MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSIÓN** a nombre de mi representada, **BAXTER INTERNATIONAL INC..**

VII. PRUEBAS

Atentamente solicito a ese Despacho se sirva tener como prueba, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente y que reposan en los archivos del Despacho a su cargo.

VIII. ANEXOS

Anexo a este escrito los siguientes documentos:

- 8.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones con el cual se presenta nuevo capítulo reivindicatorio compuesto de 26

496 48 49

CAVELIER
ABOGADOS

reivindicaciones y el recibo de pago por concepto de la tasa correspondiente para modificaciones.

8.2 Resultados de ensayos comparativos.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-15869-264-001-0

COLO-15869-845-002-6

AMG\AMG\ID-125236\WPC15869

No. M-2008-125236\AMG

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED <i>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.</i> Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón Domicilio: Tokio, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>05.074.973</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 26 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas a esta solicitud y pido respetuosamente a Su Despacho que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-35.683</u> Fecha: <u>6 de mayo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (A) el antagonista de los receptores de angiotensina II
4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y
 - (B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo:
 - (i) azelnidipina
 - (ii) amlodipina
 - ó
 - (iii) besilato de amlodipina
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la inhibición de la formación de la neointima de los vasos sanguíneos.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la inhibición de la reconstrucción vascular.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la prevención de restenosis después de intervención coronaria percutánea.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión o enfermedades causadas por hipertensión, en donde la composición farmacéutica es adecuada para la administración del compuesto (A) y el compuesto (B) al mismo tiempo, o por separado a ciertos intervalos.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardíacas.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de angina de pecho.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto al miocardio.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de arritmia.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis de muerte

repentina.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertrofia cardíaca.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades renales.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de nefropatía diabética.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de glomerulonefritis.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de nefroesclerosis.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto cerebral.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos, para la profilaxis y/o el tratamiento de hemorragia cerebral.

22. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el compuesto (A) y el compuesto (B) se administran a la misma hora o por separado a ciertos intervalos.

23. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado además porque el antagonista de los receptores de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

24. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado además porque el bloqueador de los canales de calcio es azeledipina.

25. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado además porque el bloqueador de los canales de calcio es besilato de amlodipina.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 caracterizado además porque el bloqueador de los canales de calcio es amlodipina.

Resultados de Ensayos Comparativos

Sustancia de Prueba	n	Promedio de 24 horas presión sanguínea media (mmHg)				
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Vehículo	6	184±2	186±4	181±3	182±3	180±3
Besilato de amlodipina	6	163±3	164±3	164±3	166±3	166±3
Besilato de amlodipina + olmesartan medoxomil	6	149±2	147±1	149±1	151±1	152±2
Besilato de amlodipina + potasio losartan	6	165±3	158±2	159±2	160±2	160±1

Los valores representan la media ± error medio estandar

Test Example: Antihypertensive activity

40, 49-week old male spontaneously hypertensive rats (SHR) were orally administered amlodipine besylate (2 mg/kg), olmesartan medoxomil (0.3 mg/kg) + amlodipine besylate (2 mg/kg), losartan potassium (0.3 mg/kg) + amlodipine besylate (2 mg/kg), or the vehicle (0.5 % carboxymethyl cellulose Na solution, 2 mL/kg) once a day, for 5 days, in groups of 6 animals. Mean blood pressure was measured by a telemetry method during the 3-day observation period and the 5-day treatment period. The 24-hour average value of mean blood pressure was calculated for analysis. Analysis of variance (ANOVA) for repeated measures with the baseline value as a covariate was applied to compare between antihypertensive effects of amlodipine besylate alone and combined with olmesartan medoxomil or losartan potassium. Changes in blood pressure are shown in Table 1. Excellent antihypertensive effects were observed in animals in the group co-administered olmesartan medoxomil + amlodipine besylate. ANOVA for repeated measures revealed that although treatment with losartan potassium did not potentiate the antihypertensive effect of amlodipine besylate ($P=0.2429$), treatment with olmesartan medoxomil potentiated the antihypertensive effect of amlodipine besylate ($P<0.0001$). It was also demonstrated that the antihypertensive effect of combined administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil was greater than that of combined administration of amlodipine besylate and losartan potassium ($P=0.0004$).

504-493 502

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-074973- -00010-0000

Fecha: 2008-05-06 17:01:00 Dep: 2020 NUL. CANCELACION
Tra: 11 PATENTE Y L... EVO 378 PASL NACIONALII
Act: 449 RESOLUCION SOROSICI Folio: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,683
FECHA : MAYO 6 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

CONCEPTO

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Col 15869-845-002-6

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**(10) Pub. No.: **US 2001/0049384 A1**

Webb et al.

(43) Pub. Date:

Dec. 6, 2001(54) **METHOD OF TREATMENT AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(37)

ABSTRACT(76) Inventors: **Randy Lee Webb, Flemington, NJ**
(US); **Marc de Gasparo, Les Planches**
(CH)Correspondence Address:
THOMAS HOXIE
NOVARTIS CORPORATION
PATENT AND TRADEMARK DEPT
564 MORRIS AVENUE
SUMMIT, NJ 079011027(21) Appl. No.: **09/757,413**(22) Filed: **Jan. 9, 2001****Related U.S. Application Data**(62) Division of application No. 09/349,654, filed on Jul.
8, 1999, now Pat. No. 6,204,281.**Publication Classification**(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/41; A01N 43/64**(52) U.S. Cl. **514/381**

The invention relates to a method for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction and its sequelae, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or atrial flutter, atherosclerosis, angina (whether stable or unstable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetessecondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hyperaldosteronism, primary and pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, Raynaud's disease, tonsillar hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), and stroke, comprising administering a therapeutically effective amount of combination of (i) the AT₁ antagonists valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) a Calcium channel blocker or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier to a mammal in need of such treatment and to corresponding pharmaceutical combination composition.

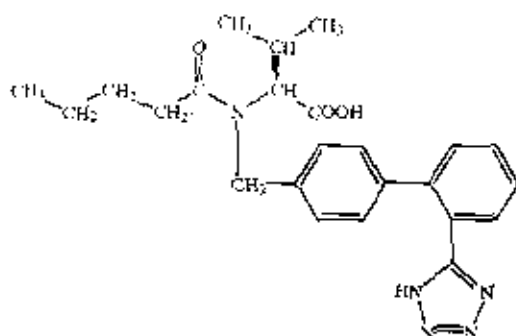
Antagonista Receptor Angiotensina
Bloqueador Canal Ca²⁺

valsartan
amlodipina

METHOD OF TREATMENT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

[0001] The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising as active ingredients

[0002] (i) the AT_1 receptor antagonist (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]amine (valsartan) of formula (I)



[0003] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and

[0004] (ii) a Calcium channel blocker (CCB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and

[0005] (iii) a pharmaceutically acceptable carrier.

[0006] Valsartan is disclosed in EP 0443983 A.

[0007] A CCB useful in said combination is preferably selected from the group consisting of amlodipine, diltiazem, felodipine, fendiline, flunarizine, gallopamil, isradipine, lacidipine, mibefradil, nicardipine, nifedipine, nivaldipine, nitrendipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nivaldipine, cytosidine, flunarizine and verapamil, and in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof. All these drugs are therapeutically used as CCBs, e.g. as anti-hypertensive, anti-angina pectoris or anti-arrhythmic drugs.

[0008] Preferred CCBs comprise amlodipine, diltiazem, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and verapamil, or, e.g. dependent on the specific CCB, a pharmaceutically acceptable salt thereof. Especially preferred is amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt, especially the besylate, thereof.

[0009] The compounds to be combined can be present as pharmaceutically acceptable salts. If these compounds have, for example, at least one basic centre, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic centre. The compounds having at least one acid group (for example COOH) can also form salts with bases. Corresponding internal salts may furthermore be formed, if a compound of formula comprises e.g. both a carboxy and an amino group.

[0010] Preferred salts of corresponding CCBs are amlodipine besylate, diltiazem hydrochloride, fendiline hydrochloride, flunarizine di-hydrochloride, gallopamil hydrochloride, mibefradil di-hydrochloride, nicardipine hydrochloride, and verapamil hydrochloride.

[0011] The vasoconstrictive effects of angiotensin II are produced by its action on the non-striated smooth muscle cells, the stimulation of the formation of the adrenergic hormones epinephrine and norepinephrine as well as the increase of the activity of the sympathetic nervous system as a result of the formation of norepinephrine. Angiotensin II also has an influence on the electrolytic balance, produces e.g. antinatriuretic and antidiuretic effects in the kidney and thereby promotes the release of, on the one hand, the vasopressin peptide from the pituitary gland and, on the other hand, of aldosterone from the adrenal glomerulosa. All these influences play an important part in the regulation of blood pressure, in increasing both circulating volume and peripheral resistance. Angiotensin II is also involved in cell growth and migration and in extracellular matrix formation.

[0012] Angiotensin II interacts with specific receptors on the surface of the target cell. It has been possible to identify receptor subtypes which are termed e.g. AT_1 - and AT_2 -receptors. In recent times great efforts have been made to identify substances that bind to the AT_1 -receptor. Such active ingredients are often termed angiotensin II antagonists. Because of the inhibition of the AT_1 -receptor such antagonists can be used e.g. as antihypertensives or for the treatment of congestive heart failure.

[0013] Angiotensin II antagonists are therefore understood to be those active ingredients which bind to the AT_1 -receptor subtype.

[0014] Prolonged and uncontrolled hypertensive vascular disease ultimately leads to a variety of pathological changes in target organs such as the heart and kidney. Sustained hypertension can lead as well to an increased occurrence of stroke. Therefore, there is a strong need to evaluate the efficacy of antihypertensive therapy, an examination of additional cardiovascular endpoints, beyond those of blood pressure lowering, to get further insight into the benefits of combined treatment.

[0015] The nature of hypertensive vascular diseases is multifactorial. Under certain circumstances, drugs with different mechanisms of action have been combined. However, just considering any combination of drugs having different mode of action does not necessarily lead to combinations with advantageous effects.

[0016] AT_1 antagonist and CCB reduce intracellular calcium by different and complementary mechanisms and facilitate the vasodilator effects of nitric oxide, being particularly effective in reversing endothelium dysfunction.

[0017] All the more surprising is the experimental finding that the combined administration of the AT_1 -antagonist valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a CCB or a pharmaceutically acceptable salt thereof results not only in a synergistic therapeutic effect but also in additional benefits resulting from combined treatment such as a surprising prolongation of efficacy and a broader variety of therapeutic treatment. This includes hemodynamic, antiproliferative, antithrombotic and antilatherogenic properties.

[0018] The measurement of cardiac mass to assess treatment-induced regression of hypertrophy provided data to support a supra-additive effect of combination of the present invention. Left ventricular hypertrophy is an independent risk factor for the development of myocardial infarction. Thus, effective blood pressure lowering coupled with the

ability to regress or prevent the development of left ventricular hypertrophy has an impact on two important and contributing factors for heart failure.

[0019] Further benefits are that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, for example, that the dosages need not only often be smaller but are also applied less frequently, or can be used to diminish the incidence of side effects. This is in accordance with the desires and requirements of the patients to be treated.

[0020] It can be shown that combination therapy with valsartan and a calcium channel blocker results in a more effective antihypertensive therapy (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension) through improved efficacy as well as a greater responder rate. The combination is also be useful in the treatment or prevention of (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or atrial flutter. It can further be shown that a valsartan+CCB therapy proves to be beneficial in the treatment and prevention of myocardial infarction and its sequelae. A valsartan plus CCB combination is also useful in treating atherosclerosis, angina (whether stable or unstable), and renal insufficiency (diabetic and non-diabetic). Furthermore, combination therapy using valsartan and a CCB can improve endothelial dysfunction, thereby providing benefit in diseases in which normal endothelial function is disrupted such as heart failure, angina pectoris and diabetes. Furthermore, the combination of the present invention may be used for the treatment or prevention of secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hyperaldosteronism, primary and pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), and stroke.

[0021] The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications.

[0022] Representative studies are carried out with a combination of valsartan and amlodipine, e.g. applying follow-up methodology. All experiments are performed in spontaneously hypertensive rats (SHR) supplied by Taconic Farms, Germantown, N.Y. (Tac:N(SHR)MHR). A radiotelemetric device (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minn.) is implanted into the lower abdominal aorta of all test animals between the ages of 14 to 16 weeks of age. All SHR are allowed to recover from the surgical implantation procedure for at least 2 weeks prior to the initiation of the experiments. The radiotransmitter is fastened ventrally to the musculature of the inner abdominal wall with a silk suture to prevent movement. Cardiovascular parameters are continuously monitored via the radiotransmitter and transmitted to a receiver where the digitized signal is then collected and stored using a computerized data acquisition system. Blood pressure (mean arterial, systolic and diastolic pressure) and heart rate are monitored in conscious, freely moving and undisturbed SHR in their home cages. The arterial blood

pressure and heart rate are measured every 10 minutes for 10 seconds and recorded. Data reported for each rat represent the mean values averaged over a 24 hour period and are made up of the 144-10 minute samples collected each day. The baseline values for blood pressure and heart rate consist of the average of three consecutive 24 hour readings taken prior to initiating the drug treatments. All rats are individually housed in a temperature and humidity controlled room and are maintained on a 12 hour light/dark cycle.

[0023] In addition to the cardiovascular parameters, weekly determinations of body weight also are recorded in all rats. Since all treatments are administered in the drinking water, water consumption is measured five times per week. Valsartan and amlodipine doses for individual rats are then calculated based on water consumption for each rat, the concentration of drug substance in the drinking water, and individual body weights. All drug solutions in the drinking water are made up fresh every three to four days.

[0024] Upon completion of the 6 week treatment, SHR are anesthetized and the heart rapidly removed. After separation and removal of the atrial appendages, left ventricle and left plus right ventricle (total) are weighed and recorded. Left ventricular and total ventricular mass are then normalized to body weight and reported. All values reported for blood pressure and cardiac mass represent the group mean $\pm$ sem.

[0025] Valsartan and amlodipine are administered via the drinking water either alone or in combination to SHR beginning at 18 weeks of age and continued for 6 weeks. Based on a factorial design, seven (7) treatment groups are used to evaluate the effects of combination therapy on blood pressure and heart rate. Treatment groups consist of valsartan alone in drinking water at a concentration of 240 mg/liter (high dose), amlodipine alone at a concentration of 120 mg/liter (high dose), valsartan (120 mg/liter)+amlodipine (60), valsartan (120)+amlodipine (120),²valsartan (240)+amlodipine (60),³valsartan (240)+amlodipine (120) and a vehicle control group on regular drinking water. Thus, 4 groups of SHR receive combination therapy.

[0026] Studies have been performed in SHR and demonstrate that the addition of a CCB confers additional benefit over that of valsartan monotherapy. The Area Under the Curve (AUC) for blood pressure reflects the changes in response to 6 week treatment in conscious SHR. Upon completion of the 6 week treatment period, hearts are removed for assessment of left ventricle mass and normalized to body weight.

[0027] The available results indicate an unexpected beneficial effect of a combination according to the invention.

[0028] It is the object of this invention to provide a pharmaceutical combination composition, e.g. for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or atrial flutter, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetessecondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hyperaldosteronism, primary and pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as

diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), and stroke which composition comprises (i) the AT_1 -antagonists valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) a CCB or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0029] In this composition, components (i) and (ii) can be obtained and administered together, one after the other or separately in one combined unit dose form or in two separate unit dose forms. The unit dose form may also be a fixed combination.

[0030] A further aspect of the present invention is the use of a pharmaceutical composition comprising (i) the AT_1 -antagonists valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) a CCB or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier for the manufacture of a therapeutically effective pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction and its sequelae, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or atrial flutter, atherosclerosis, stable angina (whether stable or unstable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetessecondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hyperaldosteronism, primary and pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), and stroke

[0031] A further aspect of the present invention is a method for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, myocardial infarction and its sequelae, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation or atrial flutter, atherosclerosis, angina (whether stable or unstable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetessecondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hyperaldosteronism, primary and pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), and stroke, comprising administering a therapeutically effective amount of combination of (i) the AT_1 -antagonists valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) a CCB or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier to a mammal in need of such treatment

[0032] A therapeutically effective amount of each of the component of the combination of the present invention may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

[0033] The corresponding active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof may also be used in form of a hydrate or include other solvents used for crystallization.

[0034] The pharmaceutical compositions according to the invention can be prepared in a manner known per se and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals (warm-blooded animals), including man, comprising a therapeutically effective amount of the pharmacologically active compound, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, especially suitable for enteral or parenteral application.

[0035] The novel pharmaceutical preparations contain, for example, from about 10% to about 80%, preferably from about 20% to about 60%, of the active ingredient. Pharmaceutical preparations according to the invention for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dose forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. These are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a mixture obtained, and processing the mixture or granules, if desired or necessary, after addition of suitable excipients to give tablets or sugar-coated tablet cores.

[0036] The determination of the dose of the active ingredients necessary to achieve the desired therapeutic effect is within the skill of those who practice in the art. The dose depends on the warm-blooded animal species, the age and the individual condition and on the manner of administration. In the normal case, an approximate daily dose in the case of oral administration for a patient weighing approximately 75 kg for oral application is of about 10 mg to about 200 mg, especially about 20 to about 120 mg, most preferably about 40 mg to about 80 mg for valsartan and about 15 mg to about 180 mg, preferably about 2.5 mg to about 50 mg, for the CCB, depending on the specific CCB.

[0037] The following example illustrates the invention described above; however, it is not intended to limit its extent in any manner.

[0038] Valsartan Tablet Formulation 80 mg+Amlodipine 5 mg (Rollercompaction)

Dosage (mg)	80 mg Valsartan + 5 mg Amlodipine
Diameter (mm)	9
Shape	round
Breaking line	width
Tablet weight (mg)	215

510 499

traduction
P1314423

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号 「→」

特開2002-145770

(P2002-145770A)

(43) 公開日 平成14年5月22日 (2002.5.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ(参考)
A 6 1 K	31/22	A 6 1 K 31/22	4 C 0 8 4
	31/351	31/351	4 C 0 8 6
	31/47	31/47	4 C 2 0 6
	31/505	31/505	
	45/00	45/00	

審査請求 未請求 請求項の数10 OL (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-259399(P2001-259399)

(22) 出願日 平成13年8月29日 (2001.8.29)

(31) 優先権主張番号 特願2000-260949(P2000-260949)

(32) 優先日 平成12年8月30日 (2000.8.30)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 李 聰明

台湾台北市紹興南街18-9号3樓之3

(72) 発明者 李 百卿

台湾台北県中和市保健路10巷23弄11-1号

(72) 発明者 蘇 聖芳

台湾台南市東寧路93巷68-4号

(72) 発明者 蕭 嘉玲

台湾台北県中和市新生街235号3樓

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

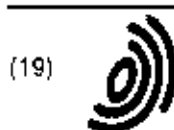
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全の予防又は治療のための医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】心不全の予防若しくは治療等のための医薬組成物の提供。

【解決手段】プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、シタバスタチン及びZD-4522からなる群から選択されるHMG-CoAリダクターゼ阻害剤とアンジオテンシンII受容体拮抗剤とからなり、更にカルシウムチャンネルブロッカーを含有してもよい医薬組成物。



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 314 425 A1

JP2002-145720

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
28.05.2003 Bulletin 2003/22

(21) Application number: 01963398.1

(22) Date of filing: 29.08.2001

(51) Int Cl. 7: **A61K 31/404**, A61K 31/22,
A61K 31/366, A61K 31/41,
A61K 31/4184, A61K 31/505,
A61K 31/47, A61K 45/06,
A61P 9/10, A61P 9/04,
A61P 43/00

(86) International application number:
PCT/JP01/07437

(87) International publication number:
WO 02/017913 (07.03.2002 Gazette 2002/10)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR

(30) Priority: 30.08.2000 JP 2000260949

(71) Applicant: Sankyo Company, Limited
Tokyo 103-8426 (JP)

(72) Inventors:
• LEE, Tsung, Ming
Taipei-city (TW)
• LEE, Bai-Ching
Chung-Ho city, Taipei (TW)

• SU, Shen-Fang
Tainan-city (TW)
• HSIAO, Chia-Ling
Chung-ho city, Taipei (TW)
• CHU, Chia-Wei
Kaohsiung-city (TW)

(74) Representative:
Gibson, Christian John Robert et al
MARKS & CLERK,
57/60 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LS (GB)

(54) **MEDICINAL COMPOSITIONS FOR PREVENTING OR TREATING HEART FAILURE**

(57) The present invention relates to pharmaceuti-
cal compositions, which contain a HMG-CoA reductase
inhibitor selected from the group consisting of pravas-
tatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522

and an angiotensin II receptor antagonist and optionally
further contain a calcium channel blocker.

Inh Reductase HMG-CoA
✓ Antag Receptor Angiotensin II
✓ Blockade Canal Ca^{2+}

Olmesartan
Azelidipine

EP 1 314 425 A1

Description

[Technical field]

5 [0001] The present invention relates to pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease, said pharmaceutical compositions containing a HMG-CoA reductase inhibitor selected from the group consisting of pravastatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522 and an angiotensin II receptor antagonist and optionally further containing a calcium channel blocker.

10 [0002] The present invention also relates to methods for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease, said methods comprising administering to a warm-blooded animal (particularly a human) in need of such treatment or prevention a pharmacologically effective amount of a pharmaceutical composition that contains a HMG-CoA reductase inhibitor selected from the group consisting of pravastatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522 and an angiotensin
15 II receptor antagonist and optionally further contains a calcium channel blocker.

[Technical background]

20 [0003] HMG-CoA reductase inhibitors such as pravastatin are well known as an anti-hyperlipidemic agent (for example, U.S. Patent Nos. 4346227, 4444784, 4231938, 5856336, 5260440 and the like) and such medicaments have been placed on the market.

[0004] Angiotensin II receptor antagonists are well known as an antihypertensive agent (for example, U.S. Patent Nos. 5138069, 5198444, 5616599 and the like) and a lot of such medicaments have been placed on the market.

25 [0005] Calcium channel blockers are well known as an antihypertensive agent (for example, U.S. Patent Nos. 3485847, 3985758, 4572909 and the like) and a lot of such medicaments have been placed on the market.

[0006] A pharmaceutical agent containing an angiotensin II receptor antagonist and a pyridine derivative having HMG-CoA reductase inhibitory activity (particularly for circulatory system disease, Japanese Patent Application Publication number No. Hei 9-323940), a pharmaceutical composition containing an angiotensin II receptor antagonist and a HMG-CoA reductase inhibitor (particularly a drug for arteriosclerosis, Japanese Patent Application Publication
30 No. Hei 10-81633), a pharmaceutical composition containing amlodipine and atorvastatin (particularly a heart disease risk factor inhibitor, WO Publication No. 99/11259), a pharmaceutical composition containing atorvastatin and an antihypertensive agent (particularly a heart disease risk factor inhibitor, WO Publication No. 99/11260), a pharmaceutical composition containing amlodipine and a statin derivative (particularly a heart disease risk factor inhibitor, WO Publication No. 99/11263) and the like are known as combination agents comprising these medicaments.

35 [0007] A pharmaceutical composition for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease, said pharmaceutical compositions containing a particular HMG-CoA reductase inhibitor such as pravastatin and an angiotensin II receptor antagonist have not previously been disclosed.

[Disclosure of the invention]

40 [0008] The inventors have made a great effort to study pharmaceutical compositions containing a HMG-CoA reductase inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and/or a calcium channel blocker for many years and found that a pharmaceutical composition containing particular pharmaceutical agents exhibit excellent left ventricular hypertrophy inhibition activity and are useful pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease.

45 [0009] The present invention provides pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease, said pharmaceutical compositions containing a HMG-CoA reductase inhibitor selected from the group consisting of pravastatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522 and an angiotensin II receptor antagonist and optionally further containing a calcium channel blocker.

50 [0010] The present invention also relates to methods for the prevention or treatment of cardiac failure, the prevention of ischemic coronary heart disease or the prevention of the recurrence of ischemic coronary heart disease, said methods comprising administering to a warm-blooded animal (particularly a human) in need of such treatment or prevention a pharmacologically effective amount of a pharmaceutical composition that contains a HMG-CoA reductase inhibitor selected from the group consisting of pravastatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522 and an angiotensin
55 II receptor antagonist and optionally further contains a calcium channel blocker.

[0011] The pharmaceutical composition of the present invention, which is for the prevention or treatment of cardiac

[0014] Pravastatin is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Sho 57-2240, U.S. Patent No. 4346227 and the like and is (+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hydroxy-2-methyl-6-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoic acid. In the present invention the term "pravastatin" is intended to include its lactone ring closure form and its pharmacologically acceptable salts (the sodium salt of pravastatin and the like).

[0015] Simvastatin is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Sho 56-122375, U.S. Patent No. 4444784 and the like and is (+)-(1S,3R,7S, 8S, 8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2R, 4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl] 2,2-dimethylbutyrate. In the present invention the term "lovastatin" is intended to include its lactone ring open form and pharmacologically acceptable salts of the lactone ring open form (the sodium salt and the like).

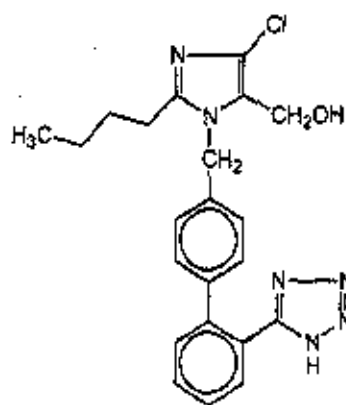
[0016] Lovastatin is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Sho 57-163374, U.S. Patent No. 4231938 and the like and is (+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1,2,3,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2R, 4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl] (S)-2-methylbutyrate. In the present invention the term "lovastatin" is intended to include its lactone ring open form and pharmacologically acceptable salts of the lactone ring open form (the sodium salt and the like).

[0017] Pitavastatin is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 1-279866, U.S. Patent No. 5856336 and the like and is (3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptanoic acid. In the present invention the term "pitavastatin" is intended to include its lactone ring closed form and its pharmacologically acceptable salts (the calcium salt and the like).

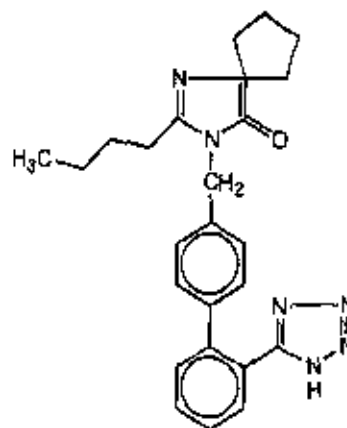
[0018] ZD-4522 (Rosuvastatin) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 5-178841, U.S. Patent No. 5260440 and the like and is (+)-(3R,5S)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamino)pyridin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6(E)-heptanoic acid. In the present invention the term "ZD-4522 (Rosuvastatin)" is intended to include its lactone ring closed form and its pharmacologically acceptable salts (the sodium salt, calcium salt and the like).

[0019] An active ingredient of the pharmaceutical composition of the present invention is an angiotensin II receptor antagonist. Typical examples of such antagonists are biphenyltetrazole compounds and biphenyl carboxylic acid compounds which are disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 5138069, WO Publication No. 91/14679, European Patent Publication No. 433983, U.S. Patent Nos. 5354766, 5196444, 5616599, European Patent Publication No. 502314 and the like; preferably biphenyltetrazole compounds; yet more preferably losartan, irbesartan, valsartan, candesartan, olmesartan or telmisartan; more preferably losartan, irbesartan, valsartan, candesartan or olmesartan; yet more preferably losartan, candesartan or olmesartan; still more preferably losartan or olmesartan, and most preferably olmesartan.

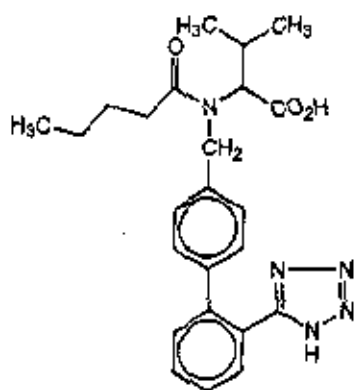
[0020] The chemical formulae of typical angiotensin II receptor antagonists are shown below:



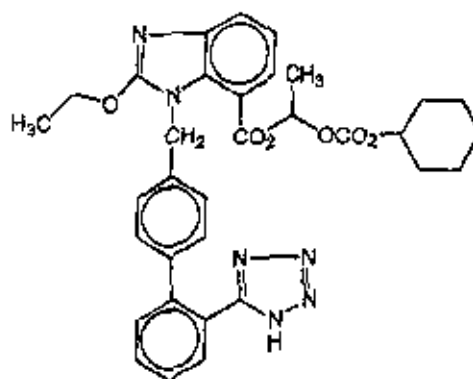
Losartan



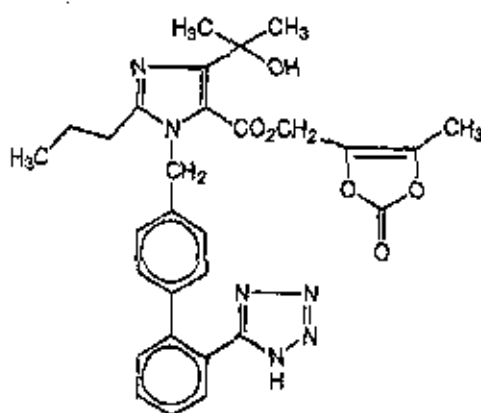
Irbesartan



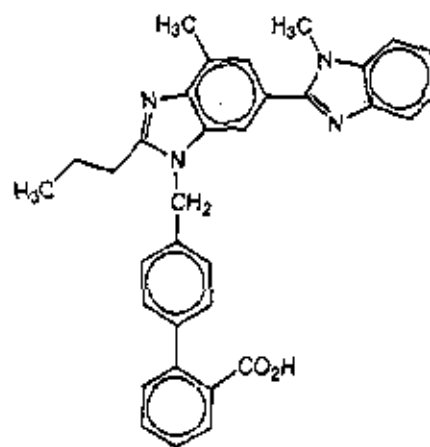
Valsartan



Candesartan



Olmesartan



Telmisartan

[0021] Losartan (DUP-753) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Sho 63-23868, U.S. Patent No. 5138069 and the like and is 2-butyl-4-chloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-imidazole-5-methanol. In the present invention the term "losartan" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (losartan potassium and the like).

[0022] Irbesartan (SR-47436) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication (Kohyo) No. Hei 4-606222, WO Publication No. 91/14679 and the like and is 2-N-butyl-4-spirocyclopentane-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-2-imidazoline-5-one. In the present invention the term "irbesartan" is intended to include its pharmacologically acceptable salts.

[0023] Valsartan (CGP-48933) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 4-235149, European Patent Publication No. 433983 and the like and is (S)-N-valeryl-L-valine. In the present invention the term "valsartan" is intended to include its pharmacologically acceptable esters and salts.

[0024] Candesartan (TCV-116) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 4-364171, U.S. Patent No. 5196444 and the like and is 1-(cyclohexylloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate. In the present invention the term "candesartan" is intended to include its carboxylic acid derivatives, pharmacologically acceptable ester derivatives (TCV-116 and the like) of the carboxylic acid derivatives and pharmacologically acceptable salts of candesartan.

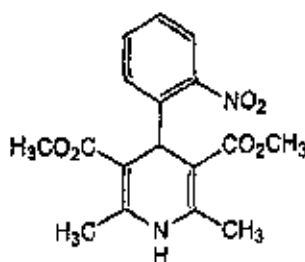
[0025] Olmesartan (CS-866) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 5-78328, U.S. Patent No. 5616599 and the like and is (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]imidazole-5-carboxylate. In the present invention the term "olmesartan" is intended to include its carboxylic acid derivatives, pharmacologically acceptable ester derivatives (CS-866 and the like) of the carboxylic acid derivatives and pharmacologically acceptable salts of olmesartan.

[0026] Telmisartan (BIBR-277) is disclosed in the specifications of Japanese Patent Application Publication No. Hei 4-346978, U.S. Patent No. 5591762, European Patent Publication No. 502314 and the like and is 4'-[[2-n-propyl-4-me-

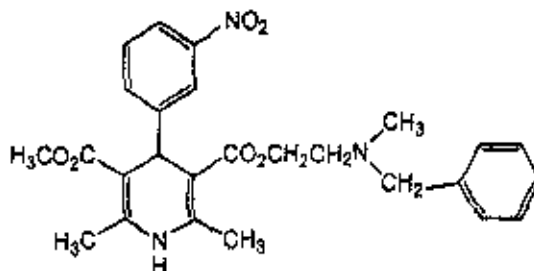
nyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)methyl]-biphenyl-2-carboxylate. In the present invention the term "telmisartan" is intended to include its carboxylic acid derivatives, pharmacologically acceptable ester derivatives (BI-BR-277 and the like) of the carboxylic acid derivatives and pharmacologically acceptable salts of telmisartan.

[0027] An active ingredient of the pharmaceutical composition of the present invention is a calcium channel blocker. Typical examples of such blockers are nifedipine, nicardipine, amlodipine, azelnidipine, and manidipine which are disclosed in the specifications of U.S. Patent Nos. 3485647, 3985758, 4572909, 4772696, 4802875 and the like; preferably nicardipine, amlodipine or azelnidipine; more preferably amlodipine or azelnidipine.

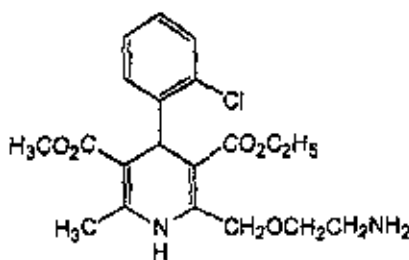
[0028] The chemical formulae of the typical calcium channel blockers are shown below:



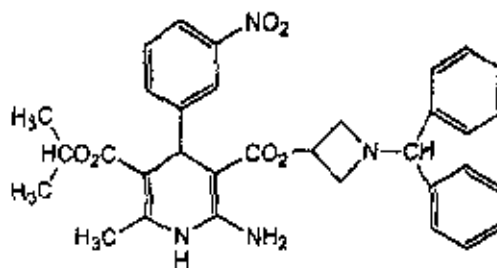
Nifedipine



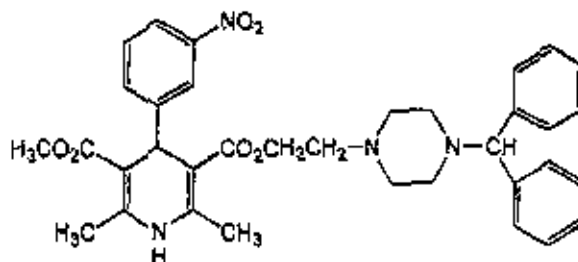
Nicardipine



Amlodipine



Azelnidipine



Manidipine

[0029] Nifedipine is disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 3485647 and the like and is 2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. In the present invention the term "nifedipine" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (the hydrochloride and the like).

[0030] Nicardipine is disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 3985758, Japanese Patent Application Publication No. Sho 49-108062 and the like and is 2,6-dimethyl-3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxycarbonyl]-5-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. In the present invention the term "nicardipine" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (the hydrochloride and the like).

[0031] Amlodipine is disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 4572909, Japanese Patent Application Publication No. Sho 58-167569 and the like and is 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-meth-

oxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine. In the present invention the term "amlodipine" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (the hydrochloride and the like).

[0032] Azelnidipine is disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 4772596, Japanese Patent Application Publication No. Sho 63-253082 and the like and is 2-amino-3-[1-(diphenylmethyl-3-azetidinyloxycarbonyl)-5-isopropoxy-carbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. In the present invention the term "azelnidipine" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (the hydrochloride and the like).

[0033] Manidipine is disclosed in the specifications of U.S. Patent No. 4892875, Japanese Patent Application Publication No. Sho 58-201765 and the like and is 2,6-dimethyl-3-[2-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)ethoxycarbonyl]-5-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. In the present invention the term "manidipine" is intended to include its pharmacologically acceptable salts (the hydrochloride and the like).

[0034] When the HMG-CoA reductase inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and/or calcium channel blockers described above have an asymmetric carbon(s), the present invention encompasses the optical isomers of these compounds and mixtures of said optical isomers. In addition the hydrates of the compounds described above are also encompassed in the present invention.

[0035] In the present invention the pharmaceutical composition contains one or more HMG-CoA reductase inhibitors selected from the group consisting of pravastatin, simvastatin, lovastatin, pitavastatin and ZD-4522 and one or more angiotensin receptor antagonists. The pharmaceutical composition of this invention contains one or more HMG-CoA reductase inhibitors and one or more angiotensin receptor antagonists described above and, if necessary, may contain one or more calcium channel blockers.

[0036] Preferred pharmaceutical compositions includes:

- (1) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is pravastatin, simvastatin, pitavastatin or ZD-4522;
- (2) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is pravastatin, simvastatin or ZD-4522;
- (3) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is pravastatin or simvastatin;
- (4) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is pravastatin;
- (5) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is a biphenyltetrazole compound or a biphenyl carboxylic acid compound;
- (6) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is a biphenyltetrazole compound;
- (7) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is losartan, irbesartan, valsartan, candesartan, olmesartan or telmisartan;
- (8) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is losartan, irbesartan, valsartan, candesartan or olmesartan;
- (9) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is losartan, candesartan or olmesartan;
- (10) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is losartan or olmesartan;
- (11) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is losartan;
- (12) a pharmaceutical composition wherein the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is olmesartan;
- (13) a pharmaceutical composition wherein the calcium channel blocker as an active ingredient is nifedipine, nicardipine, amlodipine, azelnidipine or manidipine;
- (14) a pharmaceutical composition wherein the calcium channel blocker as an active ingredient is nicardipine, amlodipine or azelnidipine; or
- (15) a pharmaceutical composition wherein the calcium channel blocker as an active ingredient is amlodipine or azelnidipine.

Preferred pharmaceutical compositions also includes a pharmaceutical composition that contains a HMG-CoA reductase inhibitor arbitrarily selected from the group consisting of (1), (2), (3) and (4) and an angiotensin II receptor antagonist arbitrarily selected from the group consisting of (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) and (12) and may contain a calcium channel blocker arbitrarily selected from the group consisting of (13), (14) and (15). Examples of such a pharmaceutical composition include, for example:

- (16) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor as an active ingredient is pravastatin, simvastatin, pitavastatin, or ZD-4522 and the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is a biphenyltetrazole compound, said pharmaceutical composition optionally further containing a calcium channel blocker as an active ingredient such as nifedipine, nicardipine, amlodipine, azelnidipine or manidipine;
- (17) a pharmaceutical composition wherein the HMG-CoA reductase inhibitor as an active ingredient is pravastatin, simvastatin, or ZD-4522 and the angiotensin II receptor antagonist as an active ingredient is a biphenyltetrazole;

515
517 506

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05-74973
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	019
	Folios	430

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/JP2004/000861
Fecha de Presentación Internat. 29-01-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 84-123	como se radicó inicialmente
	Folios 144-151	como se radicó el 13-09-2005
Reivindicaciones:	Folios 124-128	como se radicó inicialmente
	Folios 134-141	como se radicó el 05-09-2005
	Folios 475-483	como se radicó el 14-01-2008
	Folios 496-501	como se radicó el 08-05-2008
Prioridad:	Folio 1	JP, 2003-022990, 31-01-2003
		JP, 2003-030830, 07-02-2003
Oposición:	Folios 169-176	como se radicó el 31-08-2007
Respuesta a la oposición:	Folios 487-494	como se radicó el 08-05-2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de proveer otras composiciones farmacéuticas que combinen un antagonista de receptores de angiotensina II y un bloqueador de canales de calcio (derivados de

1,4-dihidropiridinas) que sean útiles en el tratamiento de la hipertensión, enfermedades cardíacas y renales, entre otras (folios 85-92; pág. 2-9).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en las reivindicaciones 1-26: una composición farmacéutica que comprende:

A) el antagonista de los receptores de angiotensina II 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (*olmesartán medoxomil*) y sales farmacológicamente aceptables del mismo y

B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado de azelnidipina, amlodipina o besilato de amlodipina.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/4422, A61P9/10, A61P9/12

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Se caracteriza inapropiadamente una composición farmacéutica en las reivindicaciones 2-21 por ser usada para ciertas condiciones o enfermedades y en las 6 y 22 porque el compuesto A y el B se administran al mismo tiempo ó por separado a ciertos intervalos; puesto que, una composición debe sólo caracterizarse por los elementos que la comprenden como son agente(s) activo(s) concreto(s), excipientes y proporciones si es necesario.

El termino "además" en las reivindicaciones 23-26 es inapropiado puesto que los elementos (agentes activos) que señala como adicionales ya se encuentran en las características de la reivindicación 1; por tanto, tales reivindicaciones no adicionan ninguna característica o elemento técnico.

Por otro lado, no existe soporte para toda la materia reclamada, pues la descripción sólo presenta un ejemplo de una composición que contiene olmesartan medoxomil y azelnidipina (folio 123; pág. 40); además, el efecto técnico está basado en la combinación de estos activos mediante un método de tratamiento (al ser co-administrados cada uno en dosis de mg/kg/día; folio 119-122, pág. 36-39) y no mediante una composición que los contenga como se reclama.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de las oposiciones (artículo 43 D. 486)

Opositor: Procaps S.A.

El opositor establece que la solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad referidos en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, puesto que los documentos D1 a D6 afectan el nivel inventivo de la solicitud, fundamentado en que:

- a. D1 (US4572909) se refiere a derivados de dihidropiridina (entre estos amlodipino) bloqueadores de canales de calcio y usados como antihipertensivos y D2 (US5616599) se refiere a antagonistas de angiotensina II (incluido el olmesartán y su éster olmesartan medoxomil) usados para la hipertensión; así, a partir de D1 y D2 en combinación una persona versada en la materia deduce una solución que combina dos fármacos antihipertensivos que actúan por mecanismos distintos consiguiendo un efecto sumatorio sin evidencia de un efecto inesperado o sinergismo (folio 172; pág. 3 de oposición).
- b. D3 (EP0628313) revela la combinación de antagonistas de angiotensina II con bloqueadores de canales de calcio (incluidos derivados de dihidropiridinas como minidipina) y D4 (WO9220342) revela una composición que combina antagonistas de angiotensina II con bloqueadores de canales de calcio (derivados de dihidropiridinas como amlodipino); evidenciando así, a partir de D3 y D4 la viabilidad y el conocimiento de la combinación de un antagonista de angiotensina II con un bloqueador de canales de calcio, como lo referencia la solicitud (folio 172-173; pág. 3-4 de oposición).
- c. D5 (CA2551963) revela combinaciones de antagonistas de angiotensina II (incluido olmesartán, losartán, valsartán, entre otros) con uno o mas agentes que disminuyen la resistencia a la insulina y D6 (WO0027396) revela medicamentos basados en la combinación del bloqueador de canales de calcio lacidipine (una dihidropiridina como el amlodipino) y del antagonista de angiotensina I telmisartán (similar al olmesartan); por tanto, mediante D5 y D6 en combinación se llega de manera evidente a la combinación de olmesartan con amlodipino de la solicitud (folio 173-174; pág. 4-5 de oposición).

Respuesta del solicitante a la oposición

Previamente, señala el solicitante que se ha modificado el capítulo reivindicatorio para limitar el alcance a una composición farmacéutica de Olmesartan medoxomil (antagonista de angiotensina II) y sus sales farmacéuticamente aceptables y bloqueador de los canales calcio seleccionado de azelnidipina, amlodipina ó besilato de amlodipina, eliminando las cláusulas de usos y métodos de tratamiento (folio 488; pág. 2 de respuesta)

A continuación, indica que el opositor ha citado 6 documentos diferentes, sin hacer precisión sobre los que considera relevantes para adelantar el examen o sobre cuales son el estado del arte más cercano, lo que no permite dar una respuesta a la oposición de la manera más técnicamente posible (folio 489-490; pág. 3-4 de respuesta); pero, argumenta lo siguiente respecto al nivel inventivo y los documentos de la oposición:

- a. Que la composición de la solicitud no emplea amlodipino y que D1 no revela besilato de amlodipino, por tanto, no es justificado argumentar que la combinación de besilato de amlodipino con olmesartan medoxomil sea obvia ya que D1 y D2 no tienen enseñanzas que permitan llegar a la modalidad de la invención, ni que permita predecir el efecto sinérgico de la misma – resultados comparativos anexos de del efecto antihipertensivo de la combinación de amlodipina y olmesartan medoxomil- (folios 490-491; pág. 4-5 de respuesta).
- b. Que la unión de D3 y D4 no es relevante para evaluar el nivel inventivo de la solicitud porque los antagonistas de angiotensina II revelados en ambos documentos no incluyen el olmesartan medoxomil y D3 no revela ni sugiere el

besilato de amlodipina sino la minidipina que tiene estructura diferente y no le resta altura inventiva a la invención (folio 491; pág. 5 de respuesta).

- c. Que en relación con D5 y D6, la lacidipina es diferente de la amlodipina y que además en la composición reivindicada se señala es besilato de amlodipina, lo que no puede ser considerado como evidente y mucho menos el efecto sinérgico antihipertensivo que tiene la composición de la solicitud (la mezcla de besilato de amlodipino con olmesartan medoxomil mas efectiva que la mezcla de besilato de amlodipino con losartán); así, no es aceptable la afirmación del opositor respecto a la similitud entre las características olmesartan y losartán (folio 491; pág. 492).

Adicionalmente, señala el solicitante que en otra modalidad la solicitud pretende proteger la composición de olmesartan medoxomil y azelnidipina y que la oposición no se ha dirigido a afectar tal modalidad y que además ninguno de D1 a D6 revela una composición con estas características cuyo efecto mejorado se encuentra en el cuadro 2 de la descripción (folio 492; pág. 6 de respuesta).

Y concluye, que la materia reclamada no había sido revelada por D1 a D6 ni resulta obvia o evidente de estos documentos, puesto que existen diferencias que no hacen posible llegar de forma obvia a la solución propuesta mediante las enseñanzas de D1 a D6, no afectando tales documentos de la oposición la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la solicitud (folio 492; pág. 6 de respuesta).

Respuesta de la Oficina a la oposición

Teniendo en cuenta que el opositor plantea 3 combinaciones de parejas de documentos para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud, se encuentra que no es adecuada la fundamentación que expone con cada pareja de documentos para afectar el nivel inventivo de la materia reclamada (composiciones de olmesartan medoxomil y un bloqueador de canales de calcio seleccionado de azelnidipina, amlodipina ó besilato de amlodipina), puesto que:

- a. Combinación D1 y D2: D1 revela derivados de dihidropiridinas como bloqueador de canales de calcio y D2 revela antagonistas de angiotensina II (incluyendo el olmesartan medoxomil); pero, ninguno sugiere composiciones que combinen un antagonista de angiotensina II (como olmesartán, sus ésteres o sus sales) con un bloqueador de canales de calcio (derivados de dihidropiridinas).
- b. Combinación D3 y D4: D3 revela la combinación de antagonistas de angiotensina II (diferentes al olmesartan) con un antagonista de calcio (como minidipina) y D4 la combinación de antagonistas de angiotensina II (diferentes al olmesartan) con un antagonista de calcio (amlodipina); pero, ninguno sugiere el olmesartan u olmesartan medoxomil.
- c. Combinación D5 y D6: D5 enseña la combinación de un antagonista de angiotensina II (como olmesartan medoxomil) con un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) y/o un agente mejorador de la resistencia a la insulina y D6 señala la combinación de lacidipina (bloqueador de canales de calcio) y telmisartán (antagonista de angiotensina II); pero ninguno sugiere azelnidipina, amlodipino o besilato de amlodipino en combinación con un antagonista de angiotensina II.

En consecuencia, aunque no se encuentra fundamentada la oposición respecto al nivel inventivo con las combinaciones de documentos indicadas, se considera que

tales documentos D1 a D6 están en el estado de la técnica relacionada con la materia reclamada y por tanto la oficina estudiará tales documentos y otros del estado de la técnica relacionados, para determinar cuál es el estado de la técnica más cercano y seleccionar el(los) documento(s) que afecte(n) de manera más puntual la materia reivindicada y que permita(n) realizar el estudio de patentabilidad de la misma.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 31-01-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados.

Nº	Documento	Título	Fecha Publicación
D1	US2001049384	Method of treatment and pharmaceutical composition	06-12-2001
D2	JP2002-145770	Medicinal compositions for preventing or treating heart failure	22-05-2002

D1 en folios 503-507 y D2 en folios 508-514.

D1 se refiere a un método de tratamiento para la hipertensión, enfermedades cardíacas, entre otras condiciones, mediante la administración de composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de i) valsartán -antagonista de angiotensina II- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y ii) un bloqueador de canales de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (folio 503; portada).

D2 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un antagonista del receptor de angiotensina II y un bloqueador de canales de calcio; siendo útiles tales composiciones en el tratamiento de enfermedades cardíacas (folio 510; pág. 2)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-26, una composición farmacéutica que comprende:

A) el antagonista de los receptores de angiotensina II 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (*olmesartán medoxomil*) y sales farmacológicamente aceptables del mismo y

B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado de azelinidipina, amlodipina ó besilato de amlodipina.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga composiciones que combinan un antagonista de angiotensina II como valsartán y un bloqueador de canales de calcio como amlodipino, amlodipino besilato, entre otros (folio 504; pág. 1, párrafos 1-8); tales composiciones tienen un efecto sinérgico y son útiles en una terapia antihipertensiva mas efectiva (folios 504-505; pág. 1-2, párrafos 17 y 20).

La solicitud se diferencia de D1 en que el antagonista de angiotensina II es olmesartan medoxomil.

Y el efecto técnico que genera tal diferencia es que la composición genera un efecto antihipertensivo y es útil para el tratamiento de la hipertensión (folio 85; pág. 2).

Así, el problema técnico objetivo de la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otras composiciones que combinen un antagonista de angiotensina II derivados de bifeniltetrazol (como valsartán) y un bloqueador de canales de calcio derivado de dihidropiridinas (como amlodipino ó amlodipino besilato), que sean útiles para tratar la hipertensión.

No obstante, D2 enseña composiciones que combinan un antagonista de angiotensina II (olmesartan medoxomil, valsartán, losartán, entre otros), un bloqueador de canales de calcio (como azelnidipina, amlodipino y sus sales, entre otros, folio) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa (folios 510-513; pág. 2, 4-6; párrafos 1, 19, 25 y 27).

En consecuencia, la materia reclamada es obvia a las enseñanzas de D1 (*composición de valsartán -un bifeniltetrazol antagonista de angiotensina II- y un bloqueador de canales de calcio derivado de dihidropiridinas -como amlodipino ó amlodipino besilato, entre otros-*) y las sugerencias de D2 (*cambiar el derivado de bifeniltetrazol: valsartán por olmesartan medoxomil*) para un experto en la materia; por lo que tal materia no tiene nivel inventivo.

Adicionalmente, se encuentra que en la descripción sólo se ejemplifica la composición que contiene azelnidipina y olmesartán medoxomil, pero que el efecto técnico está basado en la combinación de estos activos mediante un método de tratamiento (al ser co-administrados cada uno en dosis de mg/kg/día; folio 119-122; pág. 36-39) y no mediante una composición que los contenga; asimismo, en la respuesta a la oposición se anexa el efecto técnico generado por la combinación de amlodipino besilato y olmesartán medoxomil bajo un método de tratamiento (al ser co-administrados cada uno en dosis de mg/kg/día; folio 501) y no mediante una composición que contenga tales activos; por tanto, puesto que no existe información que permita reconocer que las composiciones reclamadas poseen un efecto sinérgico mayor al esperado por las enseñanzas de la composición de D1, la materia reclamada no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US2001049384	1-26	Nivel inventivo
D2	WO0217913	1-26	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

523 512

521

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
28 NOV 2010

CONCEPTO TECNICO No. 3661	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--