353

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-008335- -00010-0000
Fecha: 2009-10-21 16:43:12 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06008335
Asunto : Solicitud de patente para: **USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTESINA II**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/416, A61P 003/010, A61P 005/050, A61P 009/012
Fecha solicitud: 31 de enero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. **6836** notificado por fijación en lista del 12 de junio de 2009.

2. Mediante memorial radicado el día 02 de Septiembre de 2009 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **6836.**

3. Mediante oficio No. **6836** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 <u>De la solicitud de patente</u>

3.1.1 Reivindicaciones

Señala el Examinador que la descripción sólo presenta sustento para las composiciones de telmisartano combinado con metformina y telmisartano combinado con hidroclorotiazida. Igualmente señala que la reivindicación 13 carece de sustento en la descripción.

Adicionalmente, se indica que las reivindicaciones 2 a 12 no se encuentran caracterizadas por sus componentes sino por su uso. Por último se indica se indica que las reivindicaciones 14 y 15 muestran una falsa dependencia con respecto a la reivindicación 1, por cuanto la combinación reivindicada no se encuentra incluida en la reivindicación principal.

3.2 Unidad de invención

De acuerdo con el Examinador, la reivindicación 1 carece de unidad de invención al reclamar diferentes combinaciones de telmisartano con otros principios activos.

3.3 Análisis de patentabilidad

3.3.1 Novedad

El Examinador ha analizado cada una de las combinaciones del pliego reivindicatorio por aparte. De este modo, se han citado cinco documentos (D3 a D7), los cuales, son considerados anterioridades que afectan la novedad de dichas combinaciones.

4. Con el fin de subsanar las objeciones formuladas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas son las siguientes:

- Siguiendo las observaciones del Examinador se han eliminado las reivindicaciones 2 a 12 para superar la objeción relacionada con éstas.

- Se han agregado dos nuevas reivindicaciones correspondientes a la tres y la seis, dirigidas a las cantidades de telmisartano y HCTZ respectivamente.
- De acuerdo con lo anterior, la antigua reivindicación 13 corresponde a la nueva reivindicación 2 y las antiguas reivindicaciones 14 y 15 corresponden a las nuevas reivindicaciones 4 y 5.
- La nueva reivindicación 4 ha sido modificada para indicar que la composición es adicionalmente combinada con un diurético. De esta manera no se crea una falsa dependencia con respecto a la reivindicación 1. A este respecto el Manual Andino de Patentes señala en la página 38, numeral 4.5.3 que: **"Otro caso es cuando una reivindicación hace referencia a otra reivindicación de la misma categoría** [en este caso la composición], **pero sin embargo su enunciado no implica necesariamente que todas las características de la reivindicación a la que hace referencia estén incluidas en ella"**. [subrayado fuera del texto]

Aclaraciones sobre las reivindicaciones

Teniendo en cuenta la objeción por falta de unidad de invención y por falta de sustento de las reivindicaciones 14 y 15 (nuevas reivindicaciones 4 y 5), se desean poner de presente los siguientes argumentos:

El artículo 25 de la Decisión 486 establece:

> **Artículo 25.- La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.**

En el presente caso, el elemento unificador de la presente invención es la presencia de telmisartano como pareja de combinación. La selección de esta pareja de combinación está basada en el hallazgo sorpresivo de que el telmisartano representa un bloqueador preferido del receptor de la angiotensina II, en vista de su interacción inesperada con el receptor PPARγ, es decir un blanco terapéutico conocido para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes (rosiglitazona). Dado que la hipertensión es un factor de riesgo importante para un número de enfermedades metabólicas, es

inesperado encontrar qué es lo que hace al telmisartano una pareja de combinación preferida cuando se necesita prevenir o tratar enfermedades metabólicas. Adicionalmente ninguno de los documentos D3 a D7 enseña este aspecto.

Dado lo anterior, los ejemplos de la solicitud se enfocan en datos experimentales que prueban el efecto mencionado del telmisartano sobre el PPARγ (la inducción de la transcripción de los genes PPARgamma-regulados).

Con respecto a las combinaciones que el Examinador considera no se encuentran soportadas en la descripción, mi representada desea poner de presente que en texto de la descripción se señala lo siguiente:

- Página 10, líneas 16 a 20: "También en el tratamiento de la hipertensión con inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en combinación con un antagonista de calcio como amlodipina o nifedipina o un antagonista de la aldosterona como espironolactona o eplerenona, el telmisartano debe ser considerado un inhibidor preferido de RAS".
- Página 10, líneas 25 a 28: "...de modo que el telmisartano también representa en asociación con los inhibidores de la agregación de trombocitos como clopidogrel o dipiridamol, siempre combinado adicionalmente con ácido acetilsalicílico (ASA), una pareja preferida de combinación sobre todo para la profilaxis de un ataque apopléjico".
- Página 10, líneas 14 a 16: "Esto rige también para combinaciones de principios activos de telmisartano con rosiglitazona o pioglitazona o repaglinida o metformina o un inhibidor de DPP4 en una terapia contra diabetes".

Asimismo, con respecto a la combinación de la nueva reivindicación 2, la descripción señala:

- Página 9, líneas 31 a 35: "Los mejores resultados se logran claramente con telmisartano y sus sales. Las formas de administración preparadas contienen un equivalente de 20-200 mg, con preferencia 20, 40, 80, 120, 160 ó 200 mg del ácido libre del principio activo".

Con base en esta enseñanza la nueva reivindicación 3 ha sido agregada, mientras que la reivindicación 6 está basada en una enseñanza similar con respecto a HCTZ:

- Página 9, línea 35 a página 10, línea 2: "Si el principio activo está combinado con HCTZ o clortalidona, la forma de administración contiene 10-50 mg, con preferencia 50, 25 ó 12,5 mg del diurético".

De esta forma consideramos que las composiciones reivindicadas se encuentran debidamente soportadas en la descripción y que además comprenden un único concepto inventivo, por lo que solicitamos atentamente tener por superadas las objeciones formuladas a este respecto.

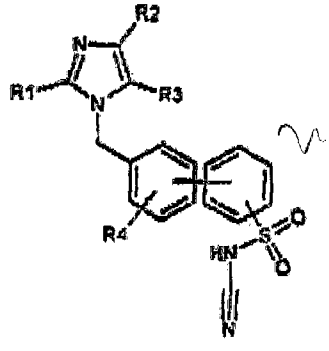
4.2 Argumentos a favor de la novedad de la invención

El artículo 16 de la Decisión 486 establece:

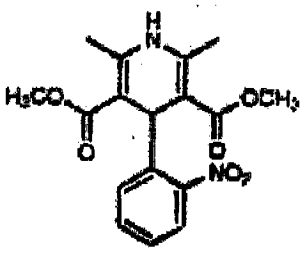
Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

De esta manera, una anterioridad podrá afectar la novedad de una solicitud si revela todas las características esenciales definidas en el pliego reivindicatorio.

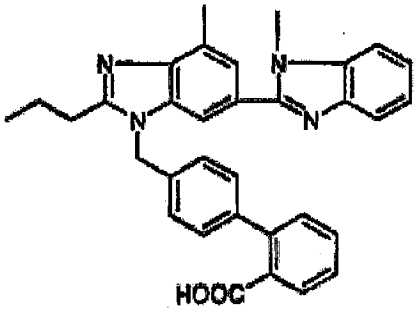
De este modo tenemos que la página 25 de D3 no revela una combinación de telmisartano con nifepidina. D3 se relaciona con compuestos de fórmula general:



La cual no abarca nifepidina descrita por la fórmula:



Ni tampoco telmisartano descrito por la fórmula



De otro lado, no es claro en qué parte de la página 9 de D4 se enseña una combinación de telmisartano con eplerenona. En el caso que el Examinador se haya referido a la reivindicación 9, la cual menciona tanto la eplerenona como el terlmisartan, es relevante anotar que dicha reivindicación no menciona la combinación específica de telmisartano con eplerenona como preferida, debido al efecto inesperado del telmisartano sobre PPARγ, enseñado por la presente invención. De hecho, la enseñanza de D4 se limita a una composición de spray bucal la cual no corresponde al objeto de la presente solicitud.

Con respecto al documento D5, se tiene que dicho documento revela la combinación de un medicamento antiplaquetario bloqueador del receptor ADP tal como clopidogrel o ticlopidina con un antagonista del receptor de angiotensina II como losartan, valsartan, candesartan, tasosartan o eprosartan en general. Sin embargo, una combinación específica de telmisartano no es revelada. De hecho D5 aleja a la persona medianamente versada en la materia al empleo de terlmisartan como un antagonista del receptor de angiotensina II como pareja de combinación al señalar: "... con irbesartan o losartan como preferidos." Por lo tanto, D5 no anticipa de manera específica la combinación de telmisartano con clopidogrel.

CAVELIER
ABOGADOS

Ahora bien, el documento D6 posee como elemento esencial de la combinación un inhibidor PDE5, el cual no es un elemento de la presente invención. Un inhibidor DPP4, entre otros elementos, puede ser la segunda pareja de combinación. D6, sin embargo, no contiene una enseñanza especifica sobre la combinación de telmisartano con un inhibidor DPP4.

Finalmente, las nuevas reivindicaciones 4 a 6 de la presente solicitud no se encuentran dirigidas a la combinación de telmisartano y un diurético HCTZ *per se*, sino solamente como adición a las parejas de combinación amlodipina, nifedipina, eplerenona, clopidogrel, opcionalmente combinados con un inhibidor DPP4. Por lo tanto la enseñanza señalada por el Examinador no se encuentra en D7.

Consecuentemente consideramos que los documentos D3 a D7 no pueden ser considerados anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la presente solicitud. Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos y modificaciones presentadas, de manera que se deben tener por superadas las objeciones formuladas a este respecto.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-09255-841-032-7
JMS\JMS\ID-159956\WPCL9255
No. M-2009-159956\JMS

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: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania

Domicilio: Ingelheim, Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.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:** 06.008.335

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6 **Comprobante de pago No.** _____ **Fecha:** _____

7 **Anexos**

☐ Comprobante de pago de la tasa por $111.000, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por
☐ 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

JMS

360
361

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende telmisartano en combinación con

a) amlodipina ó nifedipina;
b) eplerenona;
c) clopidogrel, opcionalmente combinado con ácido acetilsalicílico; o
d) un inhibidor de DPP4

2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 20-200 mg de telmisartano.

3. La composición de la reivindicación 2, caracterizada porque contiene 40, 80 o 160 mg de telmisartano.

4. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor de la angiotesina II, telmisartano, es adicionalmente combinado con un diurético.

5. La composición de la reivindicación 4, caracterizada porque contiene 10-50 mg de HCTZ o clortalidona.

6. La composición de la reivindicación 5, caracterizada porque contiene 12,5 o 25 mg de HCTZ.

JMS\JMS\ID-160004\WPCL9255

362 Patent Lens enabling INNOVATION D8

http://www.patentlens.net/

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/009683 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/00, 31/585, 31/58, 31/5513, 31/437, 31/4152, 31/57, A61P 29/00, 9/00, 9/10

(21) International Application Number: PCT/US01/23520

(22) International Filing Date: 26 July 2001 (26.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/221,358 27 July 2000 (27.07.2000) US
60/261,352 12 January 2001 (12.01.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindergh Blvd., Mail Zone O4, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ROCHA, Richardo** [CO/US]; 53114 George Court, Apt.A, Gurnee, IL 60031 (US). **ZACK, Marc, D.** [US/US]; 826 1/2 Washington Street, Apt. 1 W, Evanston, IL 60202 (US). **MCMAHON, Ellen, G.** [US/US]; 9154 Park Haven Lane, Sunset Hills, MO 63126 (US). **BLASI, Eileen R.** [US/US]; 7357 Carleton Avenue, St. Louis , Missouri 63130 (US).

(74) Agents: **POLSTER, Philip, B.** et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(48) Date of publication of this corrected version:
12 June 2003

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 24/2003 of 12 June 2003, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/009683 A2

(54) Title: ALDOSTERONE BLOCKER THERAPY TO PREVENT OR TREAT INFLAMMATION-RELATED DISORDERS

(57) Abstract: Aldosterone blockers used for the treatment and prevention of inflammation are disclosed.

http://www.patentlens.net/

endothelins; VCAM-1; ICAM-1; IL-1β; TNF-α; IL-6; COX-2; fractalkine; MCP-1; and triglyceride.

Combination Therapies

The methods of the present invention may further comprise the administration of other active ingredients or therapies in combination with the administration of the aldosterone blocker.

For example, the aldosterone blocker employed in the present methods can be administered to the subject in combination with other active drugs used in the treatment of hypertension and cardiovascular and renal conditions and disorders. The active drugs administered with the aldosterone blocker can include, for example, the drugs selected from the group consisting of renin inhibitors, angiotensin II antagonists, ACE inhibitors, diuretics having no substantial aldosterone blocking effect, and retinoic acid. The phrase "combination therapy" (or "co-therapy"), when used with respect to drug combinations, is intended to embrace the administration of each agent in a sequential manner in a regimen that will provide beneficial effects of the drug combination, and is intended as well to embrace co-administration of these agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule or injection having a fixed ratio of these active agents or in multiple, separate capsules or injections for each agent.

The phrase "agiotensin II antagonist" includes, for examples, those angiotensin II antagonists described in WO96/40257.

The phrase "angiotensin converting enzyme inhibitor ("ACE inhibitor") includes an agent or compound, or a combination of two or more agents or compounds, having the ability to block, partially or completely, the enzymatic

http://www.patentlens.net/

fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin acetate, tempocapril, trandolapril, ceranapril, meoxipril, quinaprilat and spirapril.

A group of ACE inhibitors of particular interest consists of alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin acetate, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilat and spirapril.

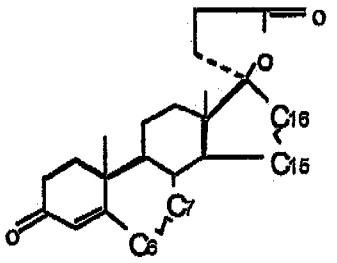
Many of these ACE inhibitors are commercially available. For example, a highly preferred ACE inhibitor, captopril, is sold by E.R .Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J., now part of Bristol-Meyers-Squibb, under the trademark "CAPOTEN", in a tablet dosage form at doses of 12.5 mg, 50 mg and 200 mg per tablet. Enalapril or Enalapril Maleate, and Lisinopril are two more highly preferred ACE inhibitors sold by Merck and Co., West Point, Pa. Enalapril is sold under the trademark "VASOTEC" in tablet dosage form at doses of 2.5 mg, 5 mg, 10 mg and 20 mg per tablet. Lisinopril is sold under the trademark 'PRINIVIL" in tablet dosage form at doses of 5 mg, 10 mg, 20 mg and 40 mg per tablet.

The diuretic may be selected from several known classes, such as thiazides and related sulfonamides, potassium-sparing diuretics, loop diuretics and organic mercurial diuretics. Nonlimiting examples of thiazides are bendroflumethiazide, benzthiazide, chlorothiazide, cyclothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methylclothiazide, polythiazide and trichlormethiazide. Nonlimiting examples of sulfonamides related to thiazides are chlorthalidone, quinethazone and metolazone. Nonlimiting examples of potassium-sparing diuretics are triameterene and amiloride. Nonlimiting examples of loop diuretics, i.e., diuretics acting in the ascending limb of the loop of Henle of the kidney, are

http://www.patentlens.net/

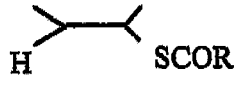
Of particular interest is the compound eplerenone (also known as epoxymexrenone) which is compound 1 as shown above. Eplerenone is an aldosterone receptor antagonist and has a higher specificity for aldosterone receptors than does, for example, spironolactone. Selection of eplerenone as the aldosterone antagonist in the present method would be beneficial to reduce certain side-effects such as gynecomastia that occur with use of aldosterone antagonists having less specificity.

Non-epoxy-steroidal aldosterone antagonists suitable for use in the present methods include a family of spirolactone-type compounds defined by Formula III:

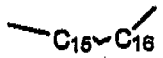


(III)

wherein is

or 

wherein R is lower alkyl of up to 5 carbon atoms, and

wherein  is

Lower alkyl residues include branched and unbranched groups, preferably methyl, ethyl and n-propyl.

Specific compounds of interest within Formula III are the following:

http://www.patentlens.net/

Patent Lens
enabling INNOVATION

angiotensin II inhibitors include Angiotensin II analogues such as Des-asp^{1} -thr^{8} angiotensin II (L-Ary-L-Val-L-Tyr-L-Ile-L-His-L-Pro-L-Thr), Des-asp^{1} -Ile^{8} angiotensin II (L-Arg-L-Val-L-Tyr-L-Ile-L-His-L-Pro-L-Ile),and Des-asp^{1} -ala^{8} angiotensin II (L-Arg-L-Val-L-Tyr-L-Ile-L-His-L-Pro-L-Ala); and angiotensin II receptor antagonists such as Candesartan; Eprosartan; Irbesartan; Losartan; Telmisartan; and Valsartan.

The term "pro-inflammmatory" characterizes molecules produced in the body to induce, activate or enhance an inflammatory response in a tissue or organ.

The term "hydrido" denotes a single hydrogen atom (H). This hydrido radical may be attached, for example, to an oxygen atom to form a hydroxyl radical or two hydrido radicals may be attached to a carbon atom to form a methylene (-CH_2-) radical. Where used, either alone or within other terms such as "haloalkyl", "alkylsulfonyl", "alkoxyalkyl" and "hydroxyalkyl", the term "alkyl" embraces linear or branched radicals having one to about twenty carbon atoms or, preferably, one to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals are "lower alkyl" radicals having one to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkyl radicals having one to about six carbon atoms. Examples of such radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, *tert*-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl and the like. The term "alkenyl" embraces linear or branched radicals having at least one carbon-carbon double bond of two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred alkyl radicals are "lower alkenyl" radicals having two to about six carbon atoms. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, allyl, propenyl, butenyl and 4-methylbutenyl. The term "alkynyl" denotes linear or branched radicals having two to about twenty carbon atoms or, preferably, two to about twelve carbon atoms. More preferred alkynyl radicals are "lower alkynyl" radicals having two to about ten carbon atoms. Most preferred are lower alkynyl radicals having two to about six carbon atoms. Examples of such radicals include propargyl, butynyl, and the like. The terms "alkenyl", "lower alkenyl", embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations. The term

http://www.patentlens.net/

Patent Lens
enabling INNOVATION

US006248729B1

(12) **United States Patent**
Coniglio et al.

(10) **Patent No.: US 6,248,729 B1**
(45) **Date of Patent: Jun. 19, 2001**

(54) **COMBINATION OF AN ADP-RECEPTOR BLOCKING ANTIPLATELET DRUG AND ANTIHYPERTENSIVE DRUG AND A METHOD FOR PREVENTING A CEREBRAL INFARCTION EMPLOYING SUCH COMBINATION**

(75) Inventors: **Anthony A. Coniglio**, Branchburg; **Francis R. Piat**, Skillman, both of NJ (US); **Melvin S. Blumenthal**, Yardley, PA (US)

(73) Assignees: **Bristol-Myers Squibb Co.**, Princeton, NJ (US); **Sanofi-Synthelabo**, Paris (FR)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/328,812**

(22) Filed: **Jun. 9, 1999**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/089,650, filed on Jun. 17, 1998.

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/675**; A61K 31/55; A61K 31/44; A61K 31/41; A61K 31/415; A61K 31/40

(52) **U.S. Cl.** **514/85**; 514/214.02; 514/301; 514/381; 514/397; 514/423

(58) **Field of Search** 514/301, 214.02, 514/423, 85, 381, 397

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,529,596	7/1985	Aubert et al. .	
4,591,592	5/1986	Chowhan	514/301
4,847,265	7/1989	Badore et al. .	
5,225,420	7/1993	Cazenave et al. .	
5,270,317	12/1993	Bernhart et al. .	
5,362,727	11/1994	Robl	514/214
5,366,973	11/1994	Flynn et al.	514/221
5,508,272	4/1996	Robl	514/80
5,525,723	6/1996	Robl	540/521
5,576,328	11/1996	Herbert et al. .	
5,661,150	8/1997	Shirasaki	514/252

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

481522	4/1992	(EP) .
534363	3/1993	(EP) .
534396	3/1993	(EP) .
534492	3/1993	(EP) .
595610	5/1994	(EP) .
599444	6/1994	(EP) .
629627	12/1994	(EP) .
93/16103	8/1993	(WO) .
94/10193	5/1994	(WO) .
WO97/29753	8/1997	(WO) .
WO98/11896	3/1998	(WO) .
00/16773	3/2000	(WO) .

OTHER PUBLICATIONS

Wityk et al., Critical Care Medicine, vol. 22, No. 8, p. 1278–1293 (1994).
Cazaubon et al., Journal of Pharm And Exper Therapeutics, vol. 265, No. 2, p. 826–834 (1993).
Herbert et al., European Journal of Pharmacology, vol. 251, p. 143–150 (1994).
Chatelain et al., Eur. J. Med. Chem., vol. 32, p. 687–707 (1997).
Adams et al., Journal of Cardiac Failure, vol. 5, No. 4, p. 357–382 (1999).

Primary Examiner—Raymond Henley, III
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Burton Rodney; Stephen B. Davis

(57) **ABSTRACT**

A method is provided for preventing a cerebral infarction by administering to a patient a combination of an ADP-receptor blocking antiplatelet drug, such as clopidogrel, in combination with an antihypertensive agent such as an angiotensin AII antagonist (for example, irbesartan), an ACE inhibitor (for example, fosinopril) or a NEP/ACE inhibitor such as omapatrilat.

25 Claims, No Drawings

http://www.patentlens.net/

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following definitions apply to the terms as used throughout this specification, unless otherwise limited in specific instances.

The term "ADP-receptor blocking antiplatelet drug" refers to drugs which inhibit ADP-induced platelet aggregation via platelet ADP-receptor blocking including clopidogrel and/or ticlopidine and do not include drugs such as aspirin which inhibit platelet aggregation by other mechanisms.

The term "clopidogrel" as employed herein includes clopidogrel in its free acid form, esters thereof including the acetate and/or all pharmaceutically acceptable salts thereof, including the hydrogen sulfate salt.

The term "ticlopidine" as employed herein includes all pharmaceutically acceptable salts of ticlopidine, including the hydrochloride salt thereof.

The term "cerebral infarction" as employed herein refers to primary or secondary thrombotic stroke.

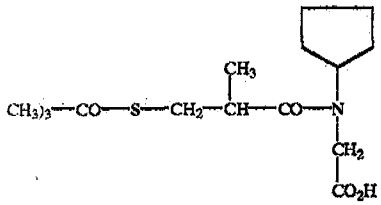
It is to be understood that the term "antihypertensive drug" refers to various classes of antihypertensive agents including angiotensin II antagonists, ACE inhibitors and NEP/ACE inhibitors which contribute, with the antiplatelet drug, to inhibit onset of primary or secondary cerebral infarction.

The combination of the ADP-receptor blocking antiplatelet drug, such as clopidogrel or ticlopidine, and the antihypertensive drug will be employed in a weight ratio to each other of within the range of from about 1000:1 to about 0.001:1, and preferably from about 0.05:1 to about 100:1.

The angiotensin II receptor antagonist (also referred to herein as angiotensin II antagonist or AII antagonist) suitable for use herein includes, but is not limited to, irbesartan, including salts thereof such as the K and Na salts thereof (disclosed in U.S. Pat. No. 5,270,317 to Bernhart et al), losartan, valsartan, telmisartan, candesartan, tasosartan or eprosartan, with irbesartan or losartan being preferred.

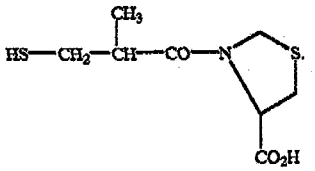
The angiotensin converting enzyme inhibitor which may be employed herein includes those containing a mercapto (-S-) moiety such as substituted proline derivatives, such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,046,889 to Ondetti et al mentioned above, with captopril, that is, 1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline, being preferred, and mercaptoacyl derivatives of substituted prolines such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,316,906 with zofenopril being preferred.

Other examples of mercapto containing ACE inhibitors that may be employed herein include rentiapril (fentiapril, Santen) disclosed in Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); as well as pivopril, that is



and YS980, that is

-continued



Other examples of angiotensin converting enzyme inhibitors which may be employed herein include any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,374,829 mentioned above, with N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-proline, that is, enalapril, being preferred, any of the phosphonate substituted amino or imino acids or salts disclosed in U.S. Pat. No. 4,452,790 with (S)-1-[6-amino-2-[[hydroxy-(4-phenylbutyl)-phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-proline or (ceronapril) being preferred, phosphinylalkanoyl prolines disclosed in U.S. Pat. No. 4,168,267 mentioned above with fosinopril being preferred, any of the phosphinylalkanoyl substituted prolines disclosed in U.S. Pat. No. 4,337,201, and the phosphonamidates disclosed in U.S. Pat. No. 4,432,971 discussed above.

Other examples of ACE inhibitors that may be employed herein include Beecham's BRL 36,378 as disclosed in European Patent Nos. 80822 and 60668; Chugai's MC-838 disclosed in CA. 102:72588v and Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); Ciba-Geigy's CGS 14824 (3-([1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-(1S)-propyl]amino)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-(3S)-benzazepine-1 acetic acid HCl) disclosed in U.K. Patent No. 2103614 and CGS 16,617 (3(S)-[[(1S)-5-amino-1-carboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-ethanoic acid) disclosed in U.S. Pat. No. 4,473,575; cetapril (alacepril, Dainippon) disclosed in Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) disclosed in Eur. Patent No. 79-022 and Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) disclosed in Arzneimittelforschung 35:1254 (1985), cilazapril (Hoffman-LaRoche) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R_o 31-2201 (Hoffman-LaRoche) disclosed in FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) disclosed in U.S. Pat. No. 4,385,051; indolapril (Schering) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), spirapril (Schering) disclosed in Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) disclosed in Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) disclosed in U.S. Pat. No. 4,344,949 and CI 925 (Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]] 3R(*)]-2-[2-[[1-(ethoxy-carbonyl)-3-phenylpropyl]amino[-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid HCl) disclosed in Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) disclosed in J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Preferred ACE inhibitors are fosinopril, as well as captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazapril, trandolapril, fentiapril, ramipril, and moexipril.

NEP/ACE inhibitors may also be employed herein in that they possess neutral endopeptidase (NEP) inhibitory activity and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity. Examples of NEP/ACE inhibitors suitable for use herein include those disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,508,272, 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 5,552,397, 4,749,688, 5,504,080, 5,612,359, and 5,525,723 and European Patent Applications 0481,522, 0534363A2, 534,396 and 534,492,

Preferred are those NEP/ACE inhibitors which are designated as preferred in the above U.S. patents which are

http://www.patentlens.net/

369
Patent Lens
enabling INNOVATION

US 20030078190A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0078190 A1**

Weinberg (43) **Pub. Date: Apr. 24, 2003**

(54) **METHODS FOR TISSUE PROTECTION USING HIGHLY EFFECTIVE INHIBITION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM**

(76) Inventor: **Marc S. Weinberg**, Seekonk, MA (US)

Correspondence Address:
WOLF GREENFIELD & SACKS, PC
FEDERAL RESERVE PLAZA
600 ATLANTIC AVENUE
BOSTON, MA 02210-2211 (US)

(21) Appl. No.: **10/155,824**

(22) Filed: **May 24, 2002**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/293,835, filed on May 25, 2001.

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/00**

(52) **U.S. Cl.** **514/1**

(57) **ABSTRACT**

Methods and pharmaceutical compositions are provided for protecting tissue of a subject from the effects of angiotensin II. The methods involve administering to subjects angiotensin receptor blockers (ARB), either by themselves at doses beyond those recommended or effective for the management of hypertension, or in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). The pharmaceutical compositions include both an ARB and an ACEI and are formulated in certain preferred embodiments for once-daily oral administration. The methods and pharmaceutical compositions are useful for the treatment of proteinuria, chronic or congestive heart failure, aneurysms, and vascular tissue hypertrophy.

http://www.patentlens.net/

as dimethylsulfoxide (DMSO) to facilitate surface penetration of the active ingredient. Suitable carriers for topical administration include oil-in-water or water-in-oil emulsions using mineral oils, petrolatum and the like, as well as gels such as hydrogel. Alternative topical formulations include shampoo preparations, oral pastes and mouthwash.

[0119] Passive transdermal delivery may be useful for delivering some drugs, particularly drugs which are neither charged nor highly hydrophilic. Because passage of hydrophilic molecules across the outermost layer of the skin would be likely to be very low and highly variable, a passive patch would likely be large and need to be worn on a daily basis. Accordingly, U.S. Pat. No. 5,735,810, issued Apr. 7, 1988, to Sage et al. describes an apparatus and method for iontophoretic administration of a compound over several hours, at various dosing intervals. This avoids side effects of oral dosing and the expense, side effects, and discomfort associated with administering an intravenous infusion over several hours.

[0120] For rectal administration the compounds of the present invention may be administered in the form of suppositories admixed with conventional carriers such as cocoa butter, wax or other glyceride.

[0121] Alternatively, the pharmaceutical compositions of the present invention may be in powder form for reconstitution at the time of delivery.

[0122] The dosage regimen for treating an AII-mediated tissue effect, either with high dose ARBs or with the pharmaceutical compositions of this invention, is selected in accordance with a variety of factors, including the type, age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the AII-mediated tissue effect, the route and frequency of administration, the renal and hepatic function of the subject, and the particular compound or combination of compounds employed. An ordinarily skilled physician or clinician can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required to treat an AII-mediated tissue effect. In general, dosages are determined in accordance with standard practice for optimizing the correct dosage for treating an AII-mediated tissue effect. In certain preferred embodiments the dosage is selected or adjusted independently of an effect on blood pressure.

[0123] The dosage regimen can be determined, for example, by following the response to the treatment in terms of aneurysm dilatation, the urinary protein:creatinine ratio, a 24-hour urinary albumin, the severity and frequency of signs and symptoms of CHF, invasive or non-invasive assessment of vascular anatomy (e.g., angiography, echocardiography), and serum or tissue levels of cytokines characteristically induced as part of AII-mediated tissue effect. *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14th Ed., Fauci AS et al., eds., McGraw-Hill, New York, 1998.

[0124] For use as monotherapy, dosages of the ARBs will be any amount greater than an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. Typically, dosages of the ARBs will be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and most preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. In some embodiments the dosage of ARB will be any amount greater than an amount corresponding to an effective amount for the treatment or control of hypertension in the subject being treated. Typically, dosages of the ARBs will be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and most preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding to an effective amount for the treatment or control of hypertension in the subject being treated. Any ARB, including but not limited to the agents shown in Table 3, may be used. The amount of ARB will vary with the particular agent selected for use, as evident from Table 3. As an example, dosages of candesartan cilexetil will typically fall within the range of about 48 to 128 mg/day or more. Other agents will have correspondingly higher or lower dosages, reflective of their different usually effective and maximum recommended dosages (Table 3).

[0125] In some embodiments a plurality of ARBs may be used as ARB monotherapy. In some embodiments the ARB or ARBs may be used in conjunction with at least one other agent, including aspirin, beta-blocker, aldactone, other compounds that can inhibit atherogenesis or platelet adhesion, diuretics, peripheral adrenergic blockers, central adrenergic stimulants, calcium channel blockers, vasodilators, and other antihypertensive agents excluding ACEI. Agents in these classes are well known in the art and can be found listed and described in, for example, *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14th Ed., Fauci AS et al., eds., McGraw-Hill, New York, 1998, and the *Physician's Desk Reference,* 55th Ed., Medical Economics Company, Montvale, N.J., 2001.

[0126] For methods calling for treatment with an ARB in combination with an ACEI, in certain embodiments the amount of ARB and the amount of ACEI together is more effective for reducing the AII-mediated tissue effect in the subject than either the amount of ARB alone or the amount of ACEI alone. In some embodiments the amount of ARB and the amount of ACEI together is (1) effective for reducing the AII-mediated tissue effect in the subject and (2) more than is effective for reducing or controlling blood pressure of the subject. In certain embodiments the amount of ARB and the amount of ACEI together is (1) effective for reducing the AII-mediated tissue effect in the subject and (2) more than an amount effective for achieving essentially a same degree of blood pressure reduction or blood pressure control in the subject. In yet another embodiment, in which the subject to be treated does not have hypertension, the amount of ARB and the amount of ACEI together is (1) effective for reducing the AII-mediated tissue effect in the subject and (2) more than an amount that is usually effective for reducing or controlling blood pressure in hypertensive subjects.

[0127] The amount of ARB according to this aspect of the invention may be, but need not be, more than an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. In certain embodiments the amount of ARB used in combination with ACEI is less than or equal to an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. Nevertheless, dosages of the ARB used in combination with ACEI may be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and most preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding

http://www.patentlens.net/

Patent Lens
enabling INNOVATION

to the currently recommended or approved maximum amount of ARB for the treatment or control of hypertension.

[0128] The amount of ACEI according to this aspect of the invention may be, but need not be, more than an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. In certain embodiments the amount of ACEI used in combination with ARB is less than or equal to an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. Nevertheless, dosages of the ACEI used in combination with ARB may be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and even more preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount of ACEI for the treatment or control of hypertension.

[0129] Any ARB and any ACEI, including but not limited to the agents shown in Table 2 and Table 3, may be used in combination. The particular amounts of ARB and ACEI will vary with the particular agents selected for use, as evident from Table 2 and Table 3.

[0130] In some embodiments a plurality of ARBs and/or a plurality of ACEI may be used in combination. In some embodiments the combination of ARB and ACEI may be used in conjunction with at least one other agent, including aspirin, beta-blocker, aldactone, other compounds that can inhibit atherogenesis or platelet adhesion, diuretics, peripheral adrenergic blockers, central adrenergic stimulants, calcium channel blockers, and vasodilators.

[0131] The invention in another aspect provides a pharmaceutical composition useful for treating an AII-mediated tissue effect in a subject. The pharmaceutical composition includes an amount of ARB and an amount of ACEI, wherein the amount of ARB and the amount of ACEI together is (1) effective for reducing an AII-mediated tissue effect in a subject and (2) more than an amount that is usually effective for reducing or controlling blood pressure in hypertensive subjects. The pharmaceutical composition may optionally include a pharmaceutically acceptable carrier, as described elsewhere herein. According to this aspect of the invention, the amount of ARB may be, but need not be, more than an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. In certain embodiments the amount of ARB used in combination with ACEI is less than or equal to an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. Nevertheless, amounts of the ARB used in combination with ACEI may be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and most preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount of ARB for the treatment or control of hypertension.

[0132] The amount of ACEI according to this aspect of the invention may be, but need not be, more than an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. In certain embodiments the amount of ACEI used in combination with ARB is less than or equal to an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount for the treatment or control of hypertension. Nevertheless, dosages of the ACEI used in combination with ARB may be at least one-and-a-half times, more preferably at least two times, and even more preferably at least three times to about twenty times, an amount corresponding to the currently recommended or approved maximum amount of ACEI for the treatment or control of hypertension.

[0133] Any ARB and any ACEI, including but not limited to the agents shown in Table 2 and Table 3, may be used in preparing the pharmaceutical composition of the invention. The particular amounts of ARB and ACEI may vary with the particular agents selected for use, as evident from Table 2 and Table 3.

[0134] In some embodiments a plurality of ARBs and/or a plurality of ACEI may be employed. In some embodiments the pharmaceutical composition having a combination of ARB and ACEI may further include at least one other agent, including aspirin, a beta-blocker, aldactone, another compound that can inhibit atherogenesis or platelet adhesion, a diuretic, a peripheral adrenergic blocker, a central adrenergic stimulant, a calcium channel blocker, and a vasodilator.

[0135] The pharmaceutical compositions of the present invention are preferably formulated for oral administration. Other formulations, including those suitable for parenteral administration, are also embraced by the invention. The pharmaceutical compositions of the present invention may preferably be formulated for once-daily or twice-daily administration.

EXAMPLES

Example 1

Effect of High-Dose AII Receptor Blockade in Reducing Urinary Protein Excretion

[0136] The optimal doses of ACEIs and/or ARBs for maximal reduction in urinary protein excretion are not known. Moreover, beneficial effects from ARBs, such as tissue protection owing to a more complete blockade of the RAAS, may be independent of blood pressure-lowering by ARBs. This investigation was designed to evaluate whether increasing the dose of candesartan cilexetil, in subjects already on the FDA's maximum recommended daily doses of 32 mg, would induce a further reduction in 24-hour urinary protein excretion in patients with heavy proteinuria (urinary protein excretion >1.5 g/day; mean 4.4±2 g/day).

[0137] Despite aggressive BP control, progression to end-stage renal disease still occurs in patients with diabetic or non-diabetic renal disease. Blockade of the tissue and circulating RAAS has been identified as one of the most important strategies to limit the progression of chronic renal disease. However, the optimal doses of ACEIs and/or ARBs, as well as the optimal therapeutic dosing intervals needed to induce maximal reduction in proteinuria, are not known. Previously, investigators have chosen doses of ACEI and/or ARBs to block the tissue RAAS by measurement of maximal beneficial effects on BP control.

[0138] Strategies to enhance blockade of the tissue RAAS may result in greater renoprotective effects, by further reducing intraglomerular hydrostatic pressure and glomeru-

Performing your original search, ***telmisartan hydrochlorothiazide,*** in PubMed will retrieve 27 records.

1: Clin Cardiol. 2001 Jan;24(1):66-72.

Related Articles, Links

Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate hypertension.

McGill JB, Reilly PA.

Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110, USA.

BACKGROUND: Hydrochlorothiazide (HCTZ) is commonly used to treat black patients with hypertension. To avoid the metabolic disturbances associated with high-dose HCTZ, blood pressure control may be achieved by combining low doses with another antihypertensive. HYPOTHESIS: The study was undertaken to assess the tolerability and antihypertensive dose-response efficacy of telmisartan and HCTZ and their combination in black patients with mild to moderate hypertension (mean supine blood pressure 140/95-200/114 mmHg). METHODS: Following a 4-week, single-blind, placebo run-in period, 222 black patients were randomized to once-daily treatment with one of 20 different double-blind combinations of telmisartan (0, 20, 40, 80, 160 mg) and HCTZ (0, 6.25, 12.5, 25 mg) for 8 weeks. Blood pressure was measured at baseline and after 2, 4, and 8 weeks. RESULTS: Telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg reduced supine trough diastolic blood pressure (DBP)--primary efficacy parameter--by 13.3 mmHg, and supine trough systolic blood pressure (SBP) by 21.5 mmHg. These reductions represented benefits of 13.7/8.7 mmHg over telmisartan 80 mg and 12.3/8.1 mmHg over HCTZ 12.5 mg ($p < 0.01$). Telmisartan 40 mg/HCTZ 12.5 mg reduced supine trough SBP/DBP by 14.3/10.0 mmHg, amounting to 12.3/3.3 mmHg more than telmisartan 40 mg and 5.1/4.8 mmHg more than HCTZ 12.5 mg. This reached significance for the comparisons with telmisartan 40 mg for SBP and HCTZ 12.5 mg for DBP ($p<0.05$). A response surface analysis and therapeutic response rates confirmed the additive antihypertensive effects of telmisartan and HCTZ. All treatments were well tolerated, with side-effect profiles comparable with placebo. Adverse events were mainly transient and of mild to moderate severity. CONCLUSIONS: Telmisartan 80 mg combined with HCTZ 12.5 mg is effective and well tolerated in black patients with mild to moderate hypertension, providing greater antihypertensive activity than the corresponding monotherapies.

373

372

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	06-008335
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	411
	Oficio	190
	Folios	016

Patente de Invención	■	Patente de Modelo de Utilidad		
Vía Nacional				
Vía PCT (fase nacional)	■	Cap.I		Cap. II ■
No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/008326			
Fecha de Presentación Internal.	Julio 24 de 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

1.1.	Descripción:	Folios: 42 a 65 como se radicó inicialmente.
1.2.	Reivindicaciones:	Folios: 66 a 68 como se radicó inicialmente. Folios: 328 a 329 (15 reivindicaciones) modificado: 25/02/ 2009. Folio: 360 (6 reivindicaciones) modificado: 21/10/ 2009.
1.3.	Oposiciones:	1- Folios 112 a 318 de 25/10/ 2007. Laura Catalina Silva (Procaps S.A)
1.4.	Prioridad:	Julio 31 de 2003, DE, 10335027.6 Octubre 6 de 2003, DE, 10346260.0 Diciembre 5 de 2003, DE, 10356815.8

1.5 Respuesta del solicitante Folios: 352 a 360.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invención: USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Problema Técnico Planteado: La necesidad de una composición que incluya un antagonista del receptor de angiotensina II, para tratar la hipertensión y al mismo tiempo la diabetes.

Solución: Proporciona una composición farmacéutica que comprende telmisartano en combinación con: a)amlodipina ó nifedipina; b)eplenerona; clopidogrel, opcionalmente combinado con ácido acetil salicílico; ó d) un inhibidor de DPP4.

IPC: A61K31/416, A61p3/10.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

La reivindicación 1, presenta combinaciones de telmisartan con: amlodipina o nifedipina, eplerenona, clopidogrel opcionalmente combinado con acido acetilsalicílico, ó un inhibidor de DPP4", mediante lo cual se obtienen varias composiciones; la cual no tiene sustento en la descripción porque allí solo existen ejemplos (comprimidos), para las composiciones de: telmisartan combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartan combinado con hidroclorotiazida (folio 65, pg 24); sin que se presente evidencia de algún efecto sorprendente.

Adicionalmente, el componente d) se caracteriza inadecuadamente por un grupo farmacológico (inhibidor de DPP4), no por un compuesto específico, lo cual no es conciso.

4. Unidad de invención *(artículo 25 D 486)*

El hecho de que en la reivindicación 1, se reclamen diferentes combinaciones de telmisartan con cualquiera de los otros principios activos mencionados en a, b, c ó d; las cuales se demuestra que no son nuevas (6.1) es una evidencia más (después de lo dicho en el concepto N°6836 de junio 12 de 2009), de que no existe un elemento nuevo que cree la unidad de invención, en la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Julio 31 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D7	*articulo	Comparison of a fixed-dose combination of 40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide with 40 mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension.	Marzo de 2002
D8	WO02009683	Aldosterone blocker therapy to prevent or treat inflammation-related disorders	Febrero 7 de 2002
D9	US6248729	Combination of an ADP- receptor blocking antiplatelet drug and antihypertensive drug and a method for preventing a cerebral infarction employing such conmbination	Junio, 19 de 2001
D10	US20030078190	Methods for tissue protection using highly effective inhibition of the rennin-angiotensin system	Abril,24 de 2003
D11	*articulo	Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate hypertension.	Enero, 24 de 2001

D7 (folio 344), D8 (folios: 361-365); D9 (folios: 366-367); D10 (folios: 368-370), D11 (folio 371)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

Respecto a la solicitud en estudio:

- Las reivindicación 1, reclama: Una composición farmacéutica que comprende, Telmisartano en combinación con:

  Amlodipina ó nifedipina
  Eplerenona
  clopidogrel, opcionalmente combinado con Acido acetil salicílico ó
  un inhibidor de DPP4.

Respecto al estado de la Técnica:

D8, divulga: una combinación de telmisartano con eplerenona (combinaciones terapéuticas de un antagonista de angiotensina II y de un bloqueador de aldosterona; folio 362, pg 14, líneas 3-12, línea 18; folio 365, pg 31 línea 6 y folio 364, pg 23 línea 1).

D9, divulga: una combinación de telmisartano con clopidogrel (folio 367, columna 3, líneas 14 y 41).

Al realizar la comparación anterior se puede evidenciar que las características esenciales de la formulación farmacéutica que se pretende reclamar en la reivindicación 1, se encuentran divulgadas en D8 y D9; por lo tanto, dicha reivindicación no se considera nueva, así como sus dependientes 2-3.

- La reivindicación 5 y 6, reclaman una composición caracterizada porque contiene telmisartan y HCTZ (hidroclorotiazida) ó clortalidona.

D7, describe: Una combinación de telmisartano con hidroclorotiazida (diurético), (folio 344).

D11, también describe: Una combinación de telmisartano con hidroclorotiazida (diurético), (folio 371).

Por la anterior comparación se concluye que las reivindicaciones 5 y 6 no son nuevas.

6.2 Nivel inventivo *(artículo18 D486)*

La reivindicación 1, también reclama la combinación de telmisartan con amlodipino ó nifedipino.

D10, divulga una combinación un inhibidor de angiotensina II y un bloqueador de canal de calcio, (folio 369, pg 10, parrafo 125). Dado que el telmisartan es del grupo de los inhibidores de angiotensina II y el amlodipino y nifedipino es un bloqueador de canal de calcio; el documento citado, sugiere tal combinación.

Por lo anterior un experto en la materia podría lograr obviamente, la combinación reclamada, lo cual no la hace inventiva.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D7	*articulo	5-6	Novedad
D8	WO02009683	1-3	Novedad
D9	US6248729	1-3	Novedad
D10	US20030078190	1	Nivel Inventivo

8 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se allegan 6 reivindicaciones.

El solicitante afirma que las nuevas reivindicaciones 4 y 5 presentan unidad de invención, presentan un efecto sorprendente y se encuentran soportadas en la descripción.

Se aclara al solicitante que: la nueva reivindicación 4, tal como se caracteriza, amplia materia al incluir la expresión " es adicionalmente combinado", ya que en la descripción no existe sustento, de la materia reclamada en esta reivindicación, ó sea no existe una composición que contenga: Telmisartan, con cualquiera de los componentes (a, b, c y d) y además un diurético, que muestre el efecto

pretendido con la misma, ni tampoco se reclamaba esta composición, en el capítulo reivindicatorio anterior; adicionalmente, el término diurético no es conciso ya que hace referencia a un efecto. Por lo anterior se sugiere que sea eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Además el hecho de hacer mención de combinaciones, folio 355, pg 4 de la respuesta (página 10, de descripción) no es sustento (con ejemplos) de una combinación de tres componentes, con la cual se logre un efecto sorprendente, para la materia que se pretende reclamar en 5 y 6.

El solicitante afirma que "los mejores resultados se logran claramente con telmisartano y sus sales. Las formas de administración preparadas contienen un equivalente de 20-200mg, con preferencia 20, 40, 80, 120,160, ó 200mg del ácido libre del principio activo, y similar con respecto a HCTZ (hidroclorotiazida)".

Se aclara primero que el objeto de la invención, no es lograr los mejores resultados de telmisartan a unas concentraciones como las mencionadas sino un efecto sorprendente con la combinación de dos principios activos, el cual no se evidencia en la descripción para la materia reclamada y segundo, las dosis mencionadas ya se conocían, lo mismo que la concentración de 12,5mg para HCTZ, las cuales se enseñan en D7 y D11.

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JESÚS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 08 ENE 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.4215	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No.202078

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFI(CARRERA BOGOTA 8
7 3611
1 8650
0 4814
1 9660
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-008335- -00012-0000
Fecha: 2010-04-05 17:15:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 3

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 467

Referencia	:	Expediente No. 06.008.335
Asunto	:	Solicitud de Patente para **USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II**
Solicitante	:	**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Clase	:	A61K 031/416, A61P 003/010, A61P 005/050
Fecha de Solicitud	:	30 de enero de 2006

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, identificada como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderada en el asunto de la referencia, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. **190** notificado por fijación en lista del 8 de enero de 2010.

2. Presento junto con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de $83.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 69699 del 30 de diciembre de 2009.

Anexos :

- Presento así mismo sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para proseguir con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

N. T. 14-mayo-2010
COLO-09255-841-032-7
ASG\JMS\ID-168403\WPCL9255
No. M-2010-168403\ASG

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

CONO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
29 MAR 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el 03 NOV 2009
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
Compareció (eron)
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Gómez
Luz Clemencia Sotelo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
29 MAR 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 17,872
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-008335- -00012-0000
Fecha: 2010-04-05 17:15:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 3

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325689696	08/03/2010	25,698,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	83,000.00
		TOTAL : $	83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 09255-841-032-7.

DIVISIONAL

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4
BOGOTA 8, C

Teléfonos: (57-1) 347 2611
Telefax: (57-1) 211 0880
7004814
3660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
[redacted]
No. 06-008335- -00013-0000
Fecha: 2010-05-14 16:54:04 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 83

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06008335
Asunto : Solicitud de patente para: **USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Clase : A61K 031/416, A61P 003/010, A61P 005/050, A61P 009/012
Fecha solicitud: 30 de enero de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **190** notificado por fijación en lista del 08 de enero de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 05 de abril de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **190**.

3. Mediante oficio No. **190** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Reivindicaciones

Señala el Examinador que la reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción porque allí solo se revelan ejemplos para las composiciones de telmisartan combinado con metformina y con hidroclorotiazida y que además no se presenta evidencia de algún efecto sorprendente.

382 381 381

Igualmente afirma que el componente d) se caracteriza inadecuadamente.

3.2 Unidad de invención

El Examinador considera que la presente solicitud carece de unidad de invención por cuanto la reivindicación 1 se refiere a diferentes combinaciones de telmisartan con otros principios activos.

3.3 Patentabilidad de la invención

Nuevamente en esta oportunidad se cita un alto número de documentos que de acuerdo con el Examinador afectan tanto la novedad como el nivel inventivo de la presente solicitud. Resumidamente se indica:

- las características esenciales de la formulación farmacéutica reivindicada se encuentran divulgadas en D8 y D9
- Las reivindicaciones 5 y 6 no son nuevas a la luz de los documentos D7 y D11
- La combinación reivindicada es obvia de acuerdo con las enseñanzas del documento D10

4. Con el fin de atender las objeciones expuestas, se desean presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Presentación de una solicitud divisional y modificación del pliego reivindicatorio de la solicitud inicial

Siguiendo las disposiciones del Artículo 36 de la Decisión 486, donde se establece que:

> **Artículo 36.-** El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

y con el objeto de atender la objeción de unidad de invención se presenta junto con este memorial una solicitud divisional. Adicionalmente y en concordancia con el Artículo 34 de la misma Decisión se ha modificado el pliego reivindicatorio de la solicitud

383 382 381

inicial. Los detalles de las anteriores modificaciones se indican a continuación:

Solicitud inicial
El pliego reivindicatorio, conformado por 6 reivindicaciones ha sido limitado a la combinación de telmisartan con amlodipina o nifedipina.

Solicitud divisional
El pliego reivindicatorio de la solicitud divisional está conformado por 6 reivindicaciones y está limitado a la combinación de telmisartan con un inhibidor de DPP4.

De este modo, cada una de las solicitudes por separado posee unidad de invención. Por una parte están los componentes amlodipina o nifedipina que corresponden a antagonistas del calcio y por otra parte se encuentra el inhibidor de DPP4.

Es de relevancia mencionar que si bien mediante la simple restricción del capítulo reivindicatorio se debe tener por superada la objeción por unidad de invención, es claro que el concepto común inventivo de cada una de las solicitudes radica en la combinación de telmisartan bien sea con los antagonistas de calcio amlodipina/nifedipina o con el inhibidor de DPP4 y para la cual se ha demostrado por primera vez que interactúa con el receptor PPAR-gamma de una manera similar a las tiazolidinedionas empleadas como agentes antidiabéticos. Por lo tanto, la presente invención revela un compuesto de combinación que interactúa de forma adicional y sorpresiva con el probado blanco antidiabético: el receptor PPAR-gamma.

La descripción en su página 3, línea 25 a página 4, línea 3 señala:

> La inducción [de la transcripción de los genes regulados por PPARgamma] es particularmente marcada para el principio activo telmisartano. Una unión de por ejemplo telmisartano con el receptor PPARgamma no puede ser detectada en los distintos sistemas de ensayo. Por ello, se presume que el aumento de la afinidad de proteínas de cofactores por PPARgamma por medio de un antagonista del receptor de la angiotensina II como telmisartano también lleva al reclutamiento de las proteínas de cofactores, cuando no existen ligandos PPARgamma sintéticos de gran afinidad. Esto produce luego una activación de la transcripción de genes mediada a través de estos cofactores que son regulados por el receptor PPARgamma. Como la inducción de

estos genes es responsable de la acción antidiabética de las tiazolidindionas, se puede partir del hecho de que la inducción de estos genes por antagonistas del receptor de la angiotensina II como telmisartano despliega un efecto antidiabético comparable. Así, estos principios activos son apropiados no sólo para el tratamiento de hipertensión, sino también para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2. [subrayado fuera del texto].

Continúa la página 10, líneas 3 a 22:

La ventajosa acción divulgada en esta invención de cada uno de los antagonistas de angiotensina II es particularmente marcada para el principio activo telmisartano. Si la aplicación combinada de un bloqueante del receptor de angiotensina II con uno o varios otros principios activos terapéuticos es conveniente o necesaria, telmisartano representa un bloqueante preferido del receptor de angiotensina II, porque combina en un único principio activo una acción hipotensiva con una metabólica, por ejemplo, una acción antidiabética que también contribuye con la prevención de la diabetes.
Por este motivo, las combinaciones de principios activos preformuladas de telmisartano con inhibidores de la HMG-Co A reductasa como simvastatina o atorvastatina implican un desarrollo posterior orientado a la terapia de enfermedades cardiovasculares, cardiopulmonares, pulmonares o renales, pero también el tratamiento de dislipidemia, osteoporosis o Alzheimer. Esto rige también para combinaciones de principios activos de telmisartano con rosiglitazona o pioglitazona o repaglinida o metformina o un inhibidor de DPP4 en una terapia contra diabetes. También en el tratamiento de la hipertensión con inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en combinación con un antagonista de calcio como amlodipina o nifedipina o un antagonista de la aldosterona como espironolactona o eplerenona, el telmisartano debe ser considerado un inhibidor preferido de RAS. La combinación con un antagonista de la aldosterona como eplerenona también representa para el tratamiento o la prevención de debilidad cardíaca o infarto cardíaco un importante desarrollo ulterior. [subrayado fuera del texto]

De otro lado, nos apartamos de la opinión del Examinador cuando menciona que las combinaciones reivindicadas no se encuentran sustentadas en la descripción. A este respecto, citamos un aparte del Manual Andino de Patentes, página 33, numeral 3.3 donde se señala que el propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda poner en práctica la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología.

Por lo tanto, en el momento de evaluar la suficiencia de una solicitud de patente debe tenerse en cuenta tanto la información contenida en la descripción, como los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia. Lo anterior, por cuanto en la mayoría de los casos, se busca revelar la contribución del solicitante

al estado del arte y se espera, que la persona medianamente versada en la materia complemente mentalmente dicha información con lo ya conocido.

En el presente caso, a partir de la lectura de la descripción, una persona medianamente versada en la materia encuentra toda la información necesaria para llevar a cabo la invención. Adicionalmente, los conocimientos de dicha persona medianamente versada en la materia, en combinación con la información contenida en la descripción le permiten establecer que el telmisartan permite elevar en un sistema celular la expresión de genes, de cuya transcripción se sabe que es regulada por el receptor PPARgamma. A fin de garantizar condiciones comparables, se observa y cuantifica este efecto en el marco de la presente invención con ayuda de una línea celular establemente transformada (Ver Ejemplo 2).

En adición a lo anterior una persona medianamente versada en la materia sabe que por una parte el inhibidor DPP4 es conocido en el arte y que permite un desarrollo posterior orientado a la terapia de enfermedades cardiovasculares. Para complementar este argumento se presenta junto con este memorial copia del artículo titulado "DIPEPTIDY PEPTIDASE IV INHIBITION AS AN APPROACH TO THE TRATMENT AND PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES: A HISTORICAL PERSPECTIVE". De otro lado, se conoce que los antagonistas de calcio están dirigidos al tratamiento de la hipertensión. Por último, la persona medianamente versada en la materia sabe que la presencia del diurético en la composición busca reducir la presión arterial sistólica.

De acuerdo con lo anterior se considera que la presente invención se encuentra debidamente sustentada en la descripción, por cuanto una persona medianamente versada en la materia, basada en la descripción y en sus conocimientos puede llevar a cabo la invención. Adicionalmente, la descripción indica cuáles son las características técnicas que contribuye al estado del arte y que le otorgan patentabilidad a la invención.

Finalmente en línea con el artículo arriba mencionado, consideramos que la definición 'un inhibidor DPP4' es conocida para la persona medianamente versada en la materia y que por lo tanto, debe ser

386 385 385

aceptada en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional por ser clara y concisa.

4.2 Argumentos a favor de la novedad de la invención

De acuerdo con el Artículo 16 de la Decisión 486:

> **Artículo 16.-** Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Consecuentemente, una anterioridad relacionada con una invención podrá afectar su novedad únicamente si revela todas las características técnicas esenciales de la misma.

De acuerdo con la práctica de ese Despacho, la novedad se determina por la comparación directa entre la invención y el estado de la técnica. En el caso que se encuentre una anterioridad que revele todas las características técnicas de la invención tal como se reivindica entonces se considera que existe falta de novedad. Por el contrario, si la invención provee por lo menos una diferencia técnica con respecto al arte previo, entonces se considera que la misma es novedosa. La determinación de características técnicas implícitas y de posibilidades de acuerdo con la información contenida en el arte previo no puede ser considerada como materia válida para la validación de la novedad sino del nivel inventivo.

Es entonces relevante mencionar que ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador revela una mezcla de telmisartan con amlodipina o nifedipina ó una mezcla de telmisartan con un inhibidor DPP4.

Por lo tanto, ninguna de las anterioridades D7 a D9 ó D11 puede ser considerada una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la solicitud madre o de la solicitud divisional.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Señala el Artículo 18 de la Decisión 486 que una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir

del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos del Manual Andino de Patentes y de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

En el presente caso se tiene que D10 no revela o sugiere las combinaciones específicas de telmisartan con amlodipina, nifedipina ó un inhibidor de DPP4.

De otro lado, es relevante poner de presente que la presente invención enseña que el telmisartan no sólo reduce la presión sanguínea sino que también interactúa con el receptor PPAR-gamma de forma similar que los sensibilizadores de inulina: troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona y que son empleados para tratar la diabetes tipo 2.

La presente invención también enseña que entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II, el telmisartan tiene la interacción más pronunciada con el receptor PPAR-gamma. Consecuentemente, el telmisartan se convierte en el antagonista del receptor AT1 de combinación preferido de amlodipina, nifedipina o un inhibidor DPP4.

De acuerdo con lo anterior, la combinación de telmisartan con amlodipina, nifedipina ó un inhibidor DPP4 permite tratar la diabetes manifiesta de tipo 2, así como los primeros síntomas del trastorno metabólico complejo de la prediabetes, es decir, la prevención de una diabetes mellitus de tipo 2.

Por lo tanto, la presente invención no resulta no sólo no obvia sino que además provee una mejora sustancial sobre el arte previo.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos, modificaciones y aclaraciones que se presentan, de forma que se demuestra que la presente solicitud es patentable de acuerdo con las disposiciones de la Decisión 486.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Formulario de división de una solicitud en trámite
- Descripción de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio para la solicitud divisional conformado por 6 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Nuevo pliego reivindicatorio para la solicitud madre conformado por 6 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones
- Artículo titulado: "DIPEPTIDY PEPTIDASE IV INHIBITION AS AN APPROACH TO THE TRATMENT AND PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES: A HISTORICAL PERSPECTIVE"

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-264-005-1
COLO-09255-841-032-7
COLO-09255-841-148-1
JMS\JMS\ID-170879\WPCL9255
No. M-2010-170879\JMS

389 388 387

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: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
Alemania

Domicilio: Ingelheim,
Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4 **Número de expediente:** 06.008.335

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevo capitulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6 **Comprobante de pago No.** _____ **Fecha:** _____

7 **Anexos**

☐ Comprobante de pago de la tasa por $114.000, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

391

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE:

☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión

☐ Ratente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIN INTERNATIONAL GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las leyes Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual ____

Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección:	Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono:	347 36 11
Fax:	211 86 50
E-mail:	clientes@cavelier.com
Domicilio:	Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual ____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4 CONVERSIÓN

Expediente No: ____
De: ____
A: ____

5 DIVISIÓN

Expediente No: 06.008.335
No. de Divisionales: 1

6 FUSIÓN

Expediente No: ____
Expediente No: ____

7

Comprobante de pago No.: 10-34.599 **Fecha:** 4 de mayo de 2010

8 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por 554.000.oo

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

394

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD MADRE

1. Composición farmacéutica que comprende telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina;

2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 20-200 mg de telmisartano.

3. La composición de la reivindicación 2, caracterizada porque contiene 40, 80 o 160 mg de telmisartano.

4. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el antagonista del receptor de la angiotesina II, telmisartano, es adicionalmente combinado con un diurético.

5. La composición de la reivindicación 4, caracterizada porque contiene 10-50 mg de HCTZ o clortalidona.

6. La composición de la reivindicación 5, caracterizada porque contiene 12,5 o 25 mg de HCTZ.

JMS\JMS\ID-170905\WPCL9255

ACADEMIC PRESS

Biochemical and Biophysical Research Communications 294 (2002) 1–4

BBRC

www.academicpress.com

Breakthroughs and Views

Dipeptidyl peptidase IV inhibition as an approach to the treatment and prevention of type 2 diabetes: a historical perspective

Carolyn F. Deacon* and Jens J. Holst

Department of Medical Physiology, The Panum Institute, Blegdamsvej 3, DK-2200 Copenhagen N, Denmark

Received 12 April 2002

We have read with interest the recent paper by Hinke et al. [1], which appeared in the March issue of Biochemical and Biophysical Research Communications. In their paper, Hinke et al. describe the potential of inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) as novel therapeutic agents to treat type 2 diabetes, and address the question of whether the mechanism of action of metformin involves inhibition of DPP IV to enhance the antidiabetic effect of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Having read the paper, we were concerned that the authors have presented a summary of the literature which is not perfectly balanced and is, in some instances, inaccurate. The purpose of this short paper is, therefore, to present a balanced and accurate review of the studies which have led up to the current interest in developing DPP IV inhibitors as therapeutic agents in type 2 diabetes.

The discovery in the early 1980s that mammalian preproglucagon contains, in addition to glucagon, sequences of two related peptides [2], began a search for the biological function of these additional peptides, with many research groups taking up the chase, our own amongst them. With the demonstration that GLP-1 was probably the most potent insulinotropic agent hitherto known [3–5], interest grew explosively. GLP-1 was shown to be released in response to orally ingested nutrients and to act as an incretin hormone, stimulating meal-induced insulin secretion (see [6,7] for reviews). Particular excitement was aroused when it was shown in 1992 that GLP-1 was also effective in patients with type 2 diabetes [8,9], and could normalise blood glucose in these subjects when given as a continuous intravenous infusion [10–12]. However, unexpectedly, the effects of a single subcutaneous injection of GLP-1 were disappointing. Despite plasma levels of immunoreactive GLP-1 being maintained well above basal levels [13], insulin secretion rapidly returned to pre-treatment values and blood glucose concentrations were not normalised [13–15]. However, the effect of repeated subcutaneous administration on fasting blood glucose is as good as that of intravenous administration [13], and continuous subcutaneous administration is also effective [16].

The first hint of an explanation for the short-lived effectiveness of single subcutaneous injections of GLP-1 was indicated in 1992. In a meeting abstract, Buckley and Lundquist [17] described degradation of GLP-1 by plasma and the resulting formation of a metabolite truncated by two N-terminal residues, but it was Mentlein et al. [18] in 1993, who identified the enzyme responsible. In in vitro incubations, they showed that micromolar concentrations of GLP-1 (and the other related incretin hormone, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) were N-terminally degraded by DPP IV [18]. This finding spurred research into incretin hormone metabolism in vivo. Our own group [19], first became interested in this specific area in mid 1993, resulting in the presentation of preliminary data showing that also picomolar concentrations of GLP-1 were degraded by human plasma in vitro. In these early days, research effort from our own group would appear now to have paralleled that of Pederson et al. and Demuth et al. with the first reports that GLP-1 was degraded by DPP IV in vivo appearing in 1995. Thus, we published that physiological concentrations of GLP-1 were degraded by DPP IV and, furthermore, identified the truncated metabolite as an *endogenous* circulating peptide *in man* in March 1995 [20], while Kieffer et al. were the first to show in vivo degradation of *exogenously* administered GLP-1 (and GIP) *in rats* in August 1995 [21]. This was followed one month later by our own

* Corresponding author.
E-mail address: deacon@mfi.ku.dk (C.F. Deacon).

0006-291X/02/$ - see front matter © 2002 Elsevier Science (USA). All rights reserved.
PII: S0006-291X(02)00359-5

04/05/2010 00:45 [# TX/RX 7509] 003

demonstration that exogenous GLP-1, particularly after subcutaneous injection, was N-terminally degraded in both normal and diabetic subjects [22], and later, with the development of specific analyses, endogenous GIP was also shown to be N-terminally degraded [23]. Indirect observations in uremic patients had indicated a role for the kidney in the elimination of GLP-1 [24], and this was later confirmed in rats by Ruiz-Grande et al. [25] in 1993. Subsequently, our own group extended the observations to include the liver in 1996, and by use of region-specific radioimmunoassays showed that N-terminal degradation of GLP-1, particularly in the hepatic bed, was widespread [26]. Similar findings were later shown for GIP [27]. Taken together with the knowledge that DPP IV has a widespread distribution in the renal tubules, on hepatocytes and on capillary endothelium (reviewed in [28]) and the suggestion that the truncated metabolites may not be able to activate the respective incretin receptors [18,29,30], an important role for DPP IV in the physiological regulation of GLP-1 and GIP activity was suggested [18,20,21]. The finding that the enzyme is localised in the endothelium of capillaries actually adjacent to the GLP-1-containing L-cells [31], together with the demonstration that over half of newly synthesised (intact) GLP-1 is N-terminally degraded even before it leaves the local capillary bed to enter the systemic circulation [31], further underscores the relevance of DPP IV in incretin hormone biology.

The elucidation of the pivotal role of DPP IV in incretin hormone metabolism coupled with on-going studies from many research groups into the possibility of using GLP-1 therapeutically prompted the initiation of studies into the possibility of manipulating the in vivo metabolism of GLP-1 as a novel therapeutic approach, and the idea of using DPP IV inhibitors as a diabetes treatment has been the focus of much recent interest (academic as well as commercial). Hinke et al. [1] claim that their own research group was the first to postulate such a "link between the possible benefits of DP IV inhibition and glycemic control due to enhancement of the incretin effect" [32]. However, examination of the literature reveals this not to be the case. Our own study, published in 1995 [22], a full year before the Pauly [32] study, discussed the role of DPP IV in incretin hormone metabolism and concluded that "inhibition of dipeptidyl peptidase IV may prove a useful adjunct in the management of type 2 diabetes" because "inhibition of GLP-1 (7–36) amide degradation would ... increase the availability of the biologically active peptide," and it was additionally suggested that DPP IV-resistant GLP-1 analogues may also have therapeutic potential [22]. This was followed by a review paper [33] in which we discussed the therapeutic potential of DPP IV inhibitors in diabetes treatment. In fact, Pauly et al. [32] do not actually mention DPP IV inhibitors in relation to glycaemic control per se, but rather speculate that DPP IV inhibition "is predicted to have a profound effect on the enteroinsular axis" because of "an increased half-life of endogenously released GIP and GLP-1."

The initial suggestion in 1995, that DPP IV inhibition may influence GLP-1 metabolism in vivo leading to improvements in glucose tolerance [22], was indicated to be correct in two preliminary communications presented at the same meeting in 1996. Thus, partial inhibition of DPP IV with diprotin A (a competitive substrate of DPP IV which is not wholly effective in vivo) reduced the N-terminal degradation of exogenous GLP-1 in anaesthetised pigs [34], while the inhibitor ile–thiazolidide was observed to improve glucose tolerance in rats [35]. These preliminary observations were subsequently confirmed in full papers. Thus, in May 1998, Deacon et al. [36] demonstrated that the inhibitor valine–pyrrolidide improved the metabolic stability of intact GLP-1 3-fold, potentiating its insulinotropic and anti-hyperglycaemic effects, while Pederson et al. [37] reported in August 1998 that ile–thiazolidide improved glucose tolerance in rats. Subsequently, these studies have been corroborated by a number of acute studies all demonstrating that DPP IV inhibition is effective in animal models of impaired glucose tolerance [38–40]. Data on whether long-term DPP IV inhibition maintains its beneficial effect on glucose tolerance is only just beginning to emerge. Brand et al. [41] in a meeting abstract from 1999, reported that improved glucose tolerance was maintained after 1-week treatment with valine–pyrrolidide in Zucker obese rats, while more recently, Pospisilik et al. [42] first in a preliminary communication in 2001 and subsequently as a full paper in 2002 [43], demonstrated that 12-week treatment was also associated with sustained improvements in glucose tolerance. In fact, in the latter report [43], the effect of DPP IV inhibition actually appeared to improve with time. The preliminary results from human studies are also starting to be reported. Thus, single dose treatment with a DPP IV inhibitor reduces the glucose excursion in both healthy and diabetic subjects [44,45], while chronic treatment over 4 weeks improves metabolic control in patients with type 2 diabetes [46]. These preliminary results are encouraging, and support the hypothesis that DPP IV inhibition may be a viable approach to diabetes treatment.

In their paper Hinke et al. [1], examine whether the mechanism of action of metformin involves inhibition of DPP IV. They suggest that the only other study to examine a potential interaction between metformin, GLP-1 and DPP IV was carried out by Mannucci et al. [47], and that no studies have been carried out in diabetic subjects. Again, we find this to be inaccurate, since our own group [48] also published a study in 2001, in which the effects of metformin alone, GLP-1 alone and metformin + GLP-1 were examined in patients with type 2 diabetes. Hinke et al [1] criticise the study of Mannucci et al. [47] for failing to measure total GLP-1 in addition

05/04/2010 MAR 00:01 [# TX/RX 7509] 004

04/05/2010 08:43 [43-7501-0456662 BOEHRINGER INGELHEIM

to intact GLP-1 levels, yet ignore the Zander et al.'s [48] study where both these parameters were measured and found to be identical in the GLP-1 alone and metformin + GLP-1 treated groups. Indeed, in the Zander et al.'s [48] paper, it was concluded that "inhibition of GLP-1 degradation cannot explain the additive effect of GLP-1 and metformin."

It is our intention that this short chronological review should recognise all the studies which have contributed to the elucidation of incretin hormone metabolism and the subsequent research into the therapeutic potential of DPP IV inhibitors for the prevention and treatment of type 2 diabetes. It is our hope that future reports will acknowledge fairly the contributions of *all* pertinent research in this intriguing field.

References

[1] S.A. Hinke, K. Kühn-Wache, T. Hoffmann, R.A. Pederson, C.H.S. McIntosh, H.U. Demuth, Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1, Biochem. Biophys. Res. Commun. 291 (2002) 1302–1308.

[2] G.I. Bell, R.F. Santerre, G.T. Mullenbach, Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides, Nature 302 (1983) 716–718.

[3] J.J. Holst, C. Ørskov, T.W. Schwartz, T. Buhl, F.G.A. Baldissera, Proglucagon 78-107, a potent insulinotropic hormone from lower small-intestine, Diabetologia 29 (1986) A549 (abstract).

[4] S. Mojsov, G.C. Weir, J.F. Habener, Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7–37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas, J. Clin. Invest. 79 (1987) 616–619.

[5] J.J. Holst, C. Ørskov, O.V. Nielsen, T.W. Schwartz, Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut, FEBS Lett. 211 (1987) 169–174.

[6] J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1, a gastrointestinal hormone with a pharmaceutical potential, Curr. Med. Chem. 6 (1999) 415–431.

[7] T.J. Kieffer, J.F. Habener, The glucagon-like peptides, Endocr. Rev. 20 (1999) 876–913.

[8] M. Gutniak, C. Ørskov, J.J. Holst, B. Ahrén, S. Efendic, Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus, N. Engl. J. Med. 326 (1992) 1316–1322.

[9] D.M Nathan, E. Schreiber, H. Fogel, S. Mojsov, J.F. Habener, Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I (7–37) in diabetic and nondiabetic subjects, Diabetes Care 15 (1992) 270–276.

[10] M.A. Nauck, N. Kleine, C. Ørskov, J.J. Holst, B. Willms, C. Creutzfeldt, Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous-1 (7-36 amide) in type 2 GLP diabetic patients, Diabetologia 36 (1993) 741–744.

[11] J. Rachman, F.M. Gribble, B.A. Barrow, J.C. Levy, K.D. Buchanan, R.C. Turner, Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in patients with NIDDM, Diabetes 45 (1996) 1524–1530.

[12] J. Larsen, B. Hylleberg, K. Ng, P. Damsbo, Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment, Diabetes Care 24 (2001) 1416–1421.

[13] M.A. Nauck, D. Wollschläger, J. Werner, J.J. Holst, C. Ørskov, W. Creutzfeldt, B. Willms, Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7–36 amide]) in patients with NIDDM, Diabetologia 39 (1996) 1546–1553.

[14] L. Juntti-Berggren, J. Pigon, F. Karpe, A. Hamsten, M. Gutniak, L. Vignati, S. Efendic, The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients, Diabetes Care 19 (1996) 1200–1206.

[15] J.F. Todd, J.P.H. Wilding, C.M.B. Edwards, F.A. Khan, M.A. Ghatei, S.R. Bloom, Glucagon like peptide 1 (GLP 1): a trial of treatment in noninsulin dependent diabetes, Eur. J. Clin. Invest. 27 (1997) 533–536.

[16] M. Zander, S. Madsbad, J.L. Madsen, J.J. Holst, Effect 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study, Lancet 359 (2002) 824–830.

[17] D.I. Buckley, P. Lundquist, Analysis of the degradation of insulinotropin [GLP-1 (7-37)] in human plasma and production of degradation resistant analogs, Regul. Pept. 40 (1992) 117 (abstract).

[18] R. Mentlein, B. Gallwitz, W.E. Schmidt, Dipeptidyl peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7–36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum, Eur. J. Biochem. 214 (1993) 829–835.

[19] C.F. Deacon, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): metabolism by human plasma in vitro, J. Endocrinol. 143 (Suppl) (1994) P22 (abstract).

[20] C.F. Deacon, A.H. Johnsen, J.J. Holst, Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide which is a major endogenous metabolite in vivo, J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 (1995) 952–957.

[21] T.J. Kieffer, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and truncated glucagon-like peptide, Endocrinology 136 (1995) 3585–3596.

[22] C.F. Deacon, M.A. Nauck, M. Toft-Nielsen, L. Pridal, B. Willms, J.J. Holst, Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH_2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects, Diabetes 44 (1995) 1126–1131.

[23] C.F. Deacon, M.A. Nauck, J. Meier, K. Hücking, J.J. Holst, Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide, J. Clin. Endocrinol. Metab. 85 (2000) 3575–3581.

[24] C. Ørskov, J. Andreasen, J.J. Holst, All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients, J. Clin. Endocrinol. Metab. 74 (1992) 379–384.

[25] C. Ruiz-Grande, C. Alarcón, A. Alántara, C. Castilla, J.M. Novoa, M.L. Villanueva-Peñacarrillo, I. Valverde, Renal catabolism of truncated glucagon-like peptide-1, Horm. Metab. Res. 25 (1993) 612–616.

[26] C.F. Deacon, L. Pridal, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig, Am. J. Physiol. 271 (1996) E458–E464.

[27] C.F. Deacon, P. Danielsen, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition reduces the degradation and clearance of GIP and potentiates its insulinotropic and antihyperglycemic effects in anesthetized pigs, Diabetes 50 (2001) 1588–1597.

[28] R. Mentlein, Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)—role in the inactivation of regulatory peptides, Regul Pept, 85 (1999) 9–24.

[29] D. Grandt, B. Sieberg, J. Sievert, M. Schimiczek, U. Becker, B. Holtmann, P. Layer, J.R. Reeve, V.E. Eysselein, K. Goebell, M. Müller, Is GLP-1 (9–36) amide an endogenous antagonist at GLP-1 receptors? Digestion 55 (1994) 302 (abstract).

05/04/2010 MAR 00:01 [# TX/RX 7509] 005

[30] L.B. Knudsen, L. Pridal, Glucagon-like peptide-1 (9–36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor, Eur. J. Pharmacol. 318 (1996) 429–435.

[31] L. Hansen, C.F. Deacon, C. Ørskov, J.J. Holst, Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1 (9–36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine, Endocrinology 140 (1999) 5356–5363.

[32] R.P. Pauly, F. Rosche, M. Wermann, C.H. McIntosh, R.A. Pederson, H.U. Demuth, Investigation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-(1–42) and glucagon-like peptide-1-(7-36) degradation in vitro by dipeptidyl peptidase IV using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. A novel kinetic approach., J. Biol. Chem. 271 (1996) 23222–23229.

[33] J.J. Holst, C.F. Deacon, Inhibition of the activity of dipeptidyl peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes, Diabetes 47 (1998) 1663–1670.

[34] C.F. Deacon, L. Pridal, M. Olesen, L. Klarskov, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition influences GLP-1 metabolism in vivo, Regul. Pept. 64 (1996) 30 (abstract).

[35] R.P. Pauly, H.U. Demuth, F. Rosche, J. Schmidt, H.A. White, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) in rat results in improved glucose tolerance, Regul. Pept. 64 (1996) 148 (abstract).

[36] C.F. Deacon, T.E. Hughes, J.J. Holst, Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide-1 in anesthetized pigs, Diabetes 47 (1998) 764–769.

[37] R.A. Pederson, H.A. White, D. Schlenzig, R.P. Pauly, C.H. McIntosh, H.U. Demuth, Improved glucose tolerance in Zucker fatty rats by oral administration of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor isoleucine thiazolidide, Diabetes 47 (1998) 1253–1258.

[38] R.P. Pauly, H.U. Demuth, F. Rosche, J. Schmidt, H.A. White, F. Lynn, C.H. McIntosh, R.A. Pederson, Improved glucose tolerance in rats treated with the dipeptidyl peptidase IV (CD26) inhibitor Ile-thiazolidide, Metabolism 48 (1999) 385–389.

[39] B. Balkan, L. Kwasnik, R. Miscrendino, J.J. Holst, X. Li, Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with NVP-DPP728 increases plasma GLP-1 (7-36 amide) concentrations and improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats, Diabetologia 42 (1999) 1324–1331.

[40] B. Ahrén, J.J. Holst, H. Martensson, B. Balkan, Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice, Eur. J. Pharmacol. 404 (2000) 239–245.

[41] C.L. Brand, P.J. Larsen, P.F. Nielsen, B. Peschke, R.D. Carr, Chronic administration of valine pyrrolidide, a selective inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, improves glucose tolerance without affecting food intake in Zucker Obese rats, Diabetes 48 (Suppl 1) (1999) 1186 (abstract).

[42] J.A. Pospisilik, S. Stafford, H.U. Demuth, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Long-term DP IV (P32/98) treatment causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, and hyperinsulinemia in *fa/fa* Zucker rats, Diabetes 50 (Suppl 2) (2001) A311 (abstract).

[43] J.A. Pospisilik, S.G. Stafford, H.U. Demuth, R. Brownsey, W. Parkhouse, D.T. Finegood, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia and β-cell glucose responsiveness in VDF (*fa/fa*) Zucker rats, Diabetes 51 (2002) 943–950.

[44] H.U. Demuth, T. Hoffmann, K. Glund, C.H.S. McIntosh, R.A. Pederson, K. Fueker, S. Fischer, M. Hanefeld, Single dose treatment of diabetic patients by the DP IV inhibitor P32/98, Diabetes 49 (Suppl 1) (2000) A102 (abstract).

[45] P. Rothenburg, J. Kalbag, H. Smith, R. Gingerich, J. Nodelman, E. Villhauer, J. McLeod, T. Hughes, Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-DPP728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans, Diabetes 49 (Suppl 1) (2000) A39 (abstract).

[46] B. Ahrén, E. Simonsson, S. Efendic, J. Eriksson, P. Bävenholm, P.A. Jansson, M. Landin-Olsson, H. Torgeirsson, E. Rask, M. Sandqvist, S. Dickinson, D. Holmes, Inhibition of DPPIV by NVP DPP728 improves metabolic control over a 4 week period in type 2 diabetes, Diabetes 50 (Suppl 2) (2001) A104 (abstract).

[47] E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cremasco, G. Bardini, A. Mencucci, E. Pierazzuoli, S. Ciani, G. Messeri, C.M. Rotella, Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects, Diabetes Care 24 (2001) 489–494.

[48] M. Zander, M. Taskiran, M.B. Toft-Nielsen, S. Madsbad, J.J. Holst, Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes, Diabetes Care 24 (2001) 720–725.

Combination of Organic Compounds

Sexual dysfunction (SD) is more commonly observed in hypertensive patients especially those with diabetes and/or hyperlipidemia. Further, many commonly used anti-hypertensive drugs such as diuretics and beta-blockers can interfere with sexual function in both sexes, causing loss of libido, impairment of erectile function and ejaculation in men and delay or prevent orgasm in women. A specific angiotensin receptor blocker or antagonist (ARB), losartan, has been show to have an advantage in preservation of sexual function when used clinically for the treatment of hypertensive disorder in male rats. Chan P. et al., Pharmacology, 58(3): 132-9 (1999). It has also been suggested that administration of ARBs result in smooth muscle relaxation and thus erection in an anesthetized dog. Kifor I. et al., J. Urol., 157(5): 1920-1925 (1997). However, heretofore, there has not been a suitable treatment for SD associated with hypertension. Because of low response (40-55% efficacy) to antihypertensive monotherapy, combination therapy for hypertension (>80% efficacy) has to be used in a large number of patients.

Accordingly, there is a need for a method of treating a patient suffering from SD associated with hypertension comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical combination to the patient, wherein the pharmaceutical combination comprise as active ingredients:

(i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical combination may be administered as a pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical combination and a pharmaceutically acceptable carrier.

There is also a need for a method of treating a patient suffering from SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to diabetes and hyperlipidemia comprising administering a pharmaceutical combination to the patient, wherein the pharmaceutical combination comprise as active ingredients:

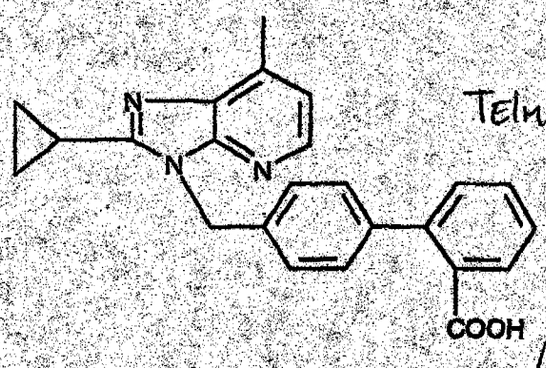
(i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising as active ingredients (i) an ARB or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) (a) an anti-hypertensive drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (b) a statin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment of a patient suffering from SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to diabetes and hyperlipidemia.

ARBs (which are called AT_1-receptor antagonists and angiotensin II receptor antagonists) are understood to be those active ingredients which bind to the AT_1-receptor subtype of angiotensin II receptor but do not result in activation of the receptor. As a consequence of the inhibition of the AT_1 receptor, these antagonists can, for example, be employed as anti-hypertensives or for treating congestive heart failure.

The class of ARBs comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of compounds selected from the group consisting of valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, the compound with the designation E-1477 of the following formula



Telmisartan *

the compound with the designation SC-52458 of the following formula

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/43807 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61P 15/00, 3/10, 3/06, A61K 45/06, 31/55

(21) International Application Number: PCT/EP01/13976

(22) International Filing Date:
29 November 2001 (29.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/250,540 1 December 2000 (01.12.2000) US

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): SAHOTA, Pritam, Singh [USA/US]; 49 Osborne Avenue, New Providence, NJ 07974 (US).

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

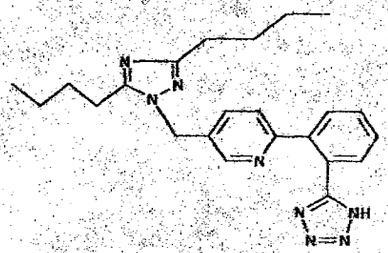
Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

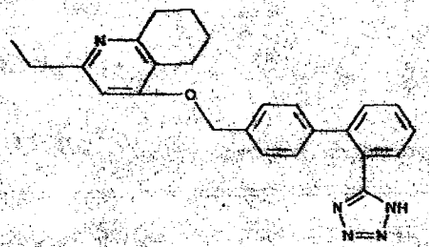
(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to methods of treating sexual dysfunction associated with hypertension and another condition by administering a pharmaceutical combination of an angiotensin receptor blocker with either an anti-hypertensive drug or an HMG CoA reductase inhibitor.

WO 02/43807 A2



and the compound with the designation the compound ZD-8731 of the following formula



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred ARBs are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[redacted]

inhibitors, diuretics, vasodilators, ARBs, α and β adrenergic blockers and renin inhibitors as well as combinations of the above, for example, ACE inhibitors plus one of CCBs and diuretics and α and β adrenergic blockers plus diuretics.

Examples of CCBs useful in the combinations of the present invention are selected from the group consisting of diltiazem, [redacted]ntrendipine, nimodipine, nitudipine, niguldipine, nicardipine, nisoldipine, [redacted]lodipine, isradipine, ryosidine, verapamil, gallopamil and tiapamil or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

in EP 678503 A); especially preferred is the hemi-fumarate salt thereof; detikiren (cf. EP 173481A); terlakiren (cf. EP 266950 A); and zankiren (cf. EP 229667 A). Especially preferred is aliskiren, preferably the hemi-fumarate thereof.

Statins include atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, and simvastatin, or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred statins are those agents which have been marketed, most preferred are fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, or pitavastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred combinations according to the present invention comprise the combination of valsartan and an anti-hypertensive drug selected from the group consisting of the CCB amlodipine, especially the besylate thereof, the ACEI benazepril, the ACEI enalapril, the diuretic hydrochlorothiazide, the β-adrenergic blocker metoprolol, the statin fluvastatin, the statin pitavastatin, and the renin inhibitor aliskiren, or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The combination according to the present invention as described hereinbefore and hereinafter may be used for simultaneous use or sequential use in any order, for separate use or as a fixed combination.

The term "pharmaceutically acceptable salts" or "a pharmaceutically acceptable salt thereof" refer to salts prepared from pharmaceutically acceptable nontoxic acids or bases including inorganic acids and bases. Suitable pharmaceutically acceptable acid salts for the first agent and the co-agents of the present invention include acetic, benzenesulfonic (besylate), benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic, and the like.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise the pharmaceutical combinations as described above plus a pharmaceutically acceptable carrier.

"SD associated with hypertension" as that term is used herein means the incidence of sexual dysfunction resulting from hypertension as well as from the medical treatment of hypertension with drugs irrespective of the presence of diabetes and hyperlipidemia.

"SD associated with hypertension and another condition, including but not limited to hyperlipidemia and diabetes" as that term is used herein means the incidence of sexual dysfunction resulting from these conditions.

The treatment of SD associated with hypertension and the treatment of SD associated with hypertension and another condition by methods described in the present invention may be demonstrated in the following pharmacological test:

An international, multi-center, double-blind, randomized, active-controlled trial, is conducted in approximately 14000 patients with essential hypertension and moderate to high cardiovascular risk profiles. In this trial, valsartan or amlodipine are administered as monotherapy. Dosages, e.g. once a day, are as follows: Valsartan is administered in 40, 80, or 160 mgs; amlodipine is administered in 2.5, 5 or 10 mgs.

For combination therapy, valsartan is administered in combination with one of amlodipine, simvastatin or hydrochlorothiazide (HCTZ). During the development of these combinations, valsartan is administered once or twice daily at 40, 80, 160 or 320 mgs. Co-administered with valsartan is Amlodipine at a dose of 2.5, 5 or 10 mgs; simvastatin at a dose of 20, 40 or 80 mgs or HCTZ at a dose of 12.5 or 25 mgs.

After the administration of the above monotherapies and combinations patients are evaluated for quality of life, including sexual function. Applicant has surprisingly found that the combinations described above achieve a therapeutic effect of lowering sexual dysfunction in the patients greater than the therapeutic effect achieved by the sum of the administration of the active ingredients separately.

Further, administration of pharmaceutical combinations of the invention have a therapeutic effect for (i) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and (ii) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and another condition. The administration of these combinations also achieves a synergistic therapeutic effect for (i)

reducing sexual dysfunction associated with hypertension and (II) reducing sexual dysfunction associated with hypertension and another condition which effect is greater than the sum of the therapeutic effect achieved by administration of the active ingredients separately.

To prepare the pharmaceutical compositions of the present invention, the active ingredients, or their pharmaceutically acceptable salts, racemates or enantiomers are combined in intimate admixture by mixing, blending or combining in any manner known to those of skill in the art, with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutically acceptable carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. As an example, the pharmaceutical compositions comprise of from about 0.1 % to 90 %, preferably of from about 1 % to about 80 % of the active ingredients.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal with a therapeutically effective amount of the pharmaceutical combinations and compositions of the present invention. For example, oral, rectal, vaginal, topical, parental (subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal) and like forms of administration may be employed. Dosage formulations include ointments, foams, gels, transdermal patches, tablets (both fractionable and non-fractionable), caplets, powders for inhalations, gelcaps, capsules, elixirs, syrups, chewable tablets, lozenges, troches, dispersions, aerosols, solutions, fast-dissolving wafers, suppositories or suspensions or other known and effective delivery methods.

Oral dosing is preferred. In preparing the compositions in oral dose form, any of the usual pharmaceutical carriers may be employed including any material, composition or vehicle, such as a liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material involved in carrying, formulating or transporting a chemical agent. Specific examples are water, glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations. In oral solid forms solid carriers such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like may be employed. Oral

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO

Radicación	06 08335
Trámite	011
Evento	378
Actuación	444
Oficio	19409
Folios	013

Patente de Invención	☑		Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐			
Vía PCT (Fase Nacional)	☑	Capítulo I ☐	Capítulo II	☑
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2004/008326			
Fecha de Presentación Internacional	24/Julio/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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 42 a 65	30/Enero/2006
Reivindicaciones:	Folios 66 a 68	30/Enero/2006
	Folios 328 a 329	25/Febrero/2009
	Folios 393	14/Mayo/2010
Oposiciones:	Folios 112 a 318	Procaps 25/Octubre/2007
Respuesta del solicitante:	Folios 377 a 397	14/Mayo/2010
Prioridad:	US 60 345 278	15/Marzo/2001

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una composición que incluya un antagonista del receptor de angiotensina II, para tratar la hipertensión y al mismo tiempo la diabetes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende telmisartano en combinación con: amlodipina ó nifedipina.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/536; A61p11/06.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque la combinación reivindicada se refiere a una composición y no al uso la misma el cual no es patentable, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, reclama una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina, la cual no esta soportada para que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción (las composiciones de: telmisartano combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida, folio 65, pg 24), la extienda a lo reclamado en esta reivindicación.

La reivindicación 4, reclama una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina y un diurético; el grupo farmacológico diurético no caracteriza un compuesto específico por lo tanto la composición no queda definida de forma correcta por sus componentes específicos, lo cual muestra falta de concisión en la presente reivindicación. Además, esta, no esta soportada para que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción (las composiciones de: telmisartan combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida, folio 65, pg 24), la extienda a lo reclamado en esta reivindicación.

Las reivindicaciones 5 y 6, reclaman una composición que comprende una combinación de telmisartano con: amlodipina o nifedipina y HCTZ o clortalidona. De estas composiciones, tampoco existe soporte en la descripción o sea ejemplos que contengan los tres principios activos, ya que lo que se encuentra en la descripción son composiciones de: telmisartan combinado con metformina (folio 55, pg 14) y telmisartano combinado con hidroclorotiazida (folio 65, pg 24), lo cual no permite que el experto en la materia a partir de la enseñanza particular de la descripción, la extienda a lo reclamado en esta reivindicación.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

La reivindicación 1, reclama composiciones de telmisartan con: amlodipina o nifedipina; pero en la descripción solo existen ejemplos, para las composiciones: de telmisartan combinado con metformina y telmisartan combinado con hidroclorotiazida.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

Laura Catalina Silva, actuando en calidad de apoderada de PROCAPS S.A, argumenta que la presente solicitud carece de Novedad y de aplicación industrial, a la luz de los documentos D1(ES2175098) y D2 (WO0130353).

RESPUESTA DEL SOLICITANTE BOEHRINGER INGELLHEIM INTERNACIONAL (folios 322-330; de 25/02/ 2009):

El interesado antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados por PROCAPS S.A, decide cambiar el capítulo reivindicatorio desistiendo de las reivindicaciones 1-19 (de uso) y radicando un nuevo capítulo reivindicatorio (1-15 reivindicaciones, folios 328-329).

-El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor, PROCAPS S.A dice que:

La afirmación de la falta de novedad soportada en los documentos D1 y D2 mencionados anteriormente, resulta equivocada dado que ninguno de estos documentos, enseñan una composición: "tal como esta definida, es decir, una composición farmacéutica que contiene telmisartano en combinación con amlodipina o nifedipina, eplerenona, clopidogrel opcionalmnete combinado con acido acetilsalicílico, ó un inhibidor de DPP4".

RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LA OPOSICION DE PROCAPS S.A Y AL SOLICITANTE BOEHRINGER INGELLHEIM INTERNACIONAL.

Esta oficina considera que, aunque el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y que los documentos D1 y D2 presentados por el opositor, no afecten la novedad de la presente solicitud, por lo tanto no se tendrán en cuenta en el presente análisis de patentabilidad; no obstante, existe el documento WO0243807, que ya divulgaba la combinación reclamada en la reivindicación 1; tal como se demuestra en el presente análisis de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Julio 31 de 2003 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D12	WO0243807	Combination of Organic Compounds	Junio 06 de 2002

D12;http://gb.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=gb/en/advanced.htsdivulga una composición que comprende la combinación de telmisartano con

nifedipina o amlodipina ~~hidroclorotiazida~~ y además puede contener hidroclorotiazida (folios:398-403).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1, reclama: Una composición farmacéutica que comprende, Telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	D8 (D12)
Composición	
a)Telmisartan o una de sus sales	Telmisartan
b) amlodipina ó nifedipina	ampodipina o amlodipina

El estado de la técnica cercano, corresponde al documento D12 en donde:

El documento D12, divulga una composición que comprende la combinación de: telmisartano con nifedipina o amlodipina (folio 399, pag 4, líneas 1-4) y que además contiene un diurético como HCTZ (folio 402, pg8, líneas 15-16), utilizada para tratar pacientes con disfunción sexual asociada a la hipertensión sin excluir la diabetes y la hiperlipidemia. Así mismo, también, divulga la composición conformada por una combinación de telmisartan con atorvastatina (ver pagina 7 y reivindicación 15), donde ya es conocido que la asociación de un antagonista del receptor AT1 con un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, genera un efecto sinérgico a bajas dosis (ver folio 401, página 7, línea 7; folio 402, pg8, línea 28; pg 12, línea 14).

La composición reivindicada se diferencia de D12 en que dicho documento no menciona una composición específica que comprenda los principios activos Telmisartano o una de sus sales, en combinación con amlodipina ó nifedipina.

Pero dado que en la descripción no existe una composición que contenga los dos principios activos, en una misma composición, que dé evidencia de un efecto técnico como por ejemplo, una sinergia ó la disminución de efectos colaterales; una persona del oficio normalmente versada en la materia, podría lograr obviamente, la combinación reclamada.

Adicionalmente al observar la descripción, también se encuentra que el aporte que se realiza el estado de la técnica esta basado en que el telmisartan posee una mejor sensibilidad a la insulina con respecto a otros inhibidores de AT_1 como por ejemplo (losartan e ibersatan, Ver folios 59, pg 18, folios60 y 61, pgs 19 y20). Sin embargo esta es una propiedad o efecto presentado por el telmisartan (el cual es conocido en el estado del arte) más no por la combinación de este con la el amlodipino o nifedipidino. Por lo tanto la composición reclamada en la reivindicación 1, no presenta evidencia técnica en la descripción.

De tal manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 es obvia y no tiene Nivel Inventivo. Dado que las reivindicaciones dependientes 2-6, no agregan ninguna característica inventiva a la presente reivindicación, se concluye que estas tampoco son inventivas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D8(D12)	WO0243807	1-6	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

1. El solicitante presenta una solicitud divisional y modificación del capitulo reivindicatorio de la solicitud inicial, no obstante persisten las objeciones de falta de concisión en términos y falta de sustento, como se explica en el numeral 3.1.

Se acepta la divisional y el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. El solicitante argumenta (folio 382) *que "es de relevancia mencionar que si bien mediante la simple restricción del capítulo reivindicatorio se debe tener por superada la objeción por unidad de invención, es claro que el concepto común inventivo de la solicitud radica en la combinación de telmisartan bien sea con antagonistas de calcio (amlodipina /nifedipina) o con el inhibidor de DPP4*".

Se aclara que el concepto común inventivo que relaciona las invenciones, debe cumplir por sí mismo con los requisitos de novedad y nivel inventivo, lo cual no ocurre con el telmisartan porque es conocido en el estado de la técnica (folio 399, pag 4, líneas 1-4 y folio 402, pg 6, líneas 15.-16).

3. Afirma que (folio 383), *"nos apartamos de la opinión del examinador cuando menciona que las combinaciones reivindicadas no se encuentran sustentadas en la descripción. A este respecto, citamos un aparte del manual andino de patentes, página 33, numeral 3.3 donde se señala que el propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la persona con conocimiento medio ene l arte pueda poner en práctica lal invención, y por otro lado que eta divulgación sea suficiente para conocer el apore que e está haciendo a la tecnología*"

Se aclara que en la descripción (folio 51, pg 10), se menciona una combinación de telmisartan y amlodipina o nifedipina, no se menciona telmisartan y amlodipina o nifedipina con un tercer compuesto como un diurético (HCTZ o Clortalidona); pero la sola mención no es sustento de las composiciones reclamadas, que contengan los dos o tres principios activos antes mencionados, ya que la única forma de poder evaluar si existen o no ventajas en la combinación de compuestos, es tener datos cuantitativos del efecto de cada compuesto por separado y de la combinación de éstos, bajo las mismas condiciones de ensayo, para evaluar si el resultado de la combinación se debe a:

a) sólo la suma esperada de efectos de los dos agentes,
b) si incluso se presenta una disminución en la actividad aditiva esperada, o
c) si en realidad existe un efecto mayor al aditivo (sinérgico), que sería inesperado, no predecible y que si tendría nivel inventivo.

Además el supuesto efecto sinérgico ya era conocido en D8 folio 402, pg8, línea 28).
Asimismo el efecto mostrado en la descripción (aporte que se realiza el estado de la técnica) esta basado en que el telmisartan posee una mejor sensibilidad a la insulina en comparación con respecto a otros inhibidores de AT_1 como por ejemplo (losartan e ibersatan, Ver folios 59, pg 18, folios60 y 61, pgs 19

y20). Sin embargo esta es una propiedad o efecto presentado por el telmisartan (el cual es conocido en el estado del arte) más no por la combinación de este con la el amlodipino o nifedipidino. Por lo tanto la composición reclamada en la reivindicación 1 no presenta evidencia técnica en la descripción.

4. Argumenta que (folio 384) "*en el presente caso, a partir de la lectura ... A fin de garantizar condiciones comparables, se observa y cuantifica este efecto en el marco de la presente invención con una ayuda de una línea celular estable (ejemplo 2).*

Se aclara que este ensayo muestra que el telmisartano que es antagonista del receptor de angiotensina II, también actúa en receptores PPAR gamma. Pero lo anterior, no es evidencia del efecto técnico de las composiciones reclamadas, que comprenden además del Telmisartano o una de sus sales, la amlodipina o la nifedipina.

5. Además argumenta el solicitante *que " una persona medianamente versada en la materia sabe que por una parte el inhibidor DPP4 es conocido en el arte y permite un desarrollo posterior orientado.., la persona medianamente versada en la materia sabe que la presencia del diurético en la composición busca reducir la presión arterial sistólica".*

Se aclara que esta oficina esta de acuerdo en cual es el efecto farmacológico del inhibidor de DPP4 y de un diurético, pero como ya se menciono en los anteriores artículos 45, una composición se caracteriza por sus componentes o principios activos (específicos definidos con concisión) que la constituyen y no por grupos farmacológicos, ni por resultados a alcanzar.

6. Argumenta el solicitante que ninguna de las anterioridades D7, D9 o D11, anulan la novedad de la solicitud madre o de la divisional (folio 385).

Se aclara que tiene razón porque estos documentos no divulgan una composición específica que contenga la combinación de los dos componentes mencionados en la presente reivindicación 1, telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina, por lo tanto no anularían la novedad.

7. Se argumenta además que D10 no revela ni sugiere la combinaciones de telmisartan con amlodipina, nefidipina ó un inhibidor de DPP4.

Se acepta que en D10 no se divulga una composición específica que comprenda telmisartano o una de sus sales en combinación con amlodipina ó nifedipina; pero si divulga composiciones que incluyen bloqueadores de receptores de angiotensina II(ARB) al cual pertenece el telmisartano y un inhibidores del enzima conversor de angiotensina (ACEI) al cual pertenecen la amlodipina y la nifedipina, para tratar enfermedades cardiovasculares

8. El solicitante argumenta que (folio 386) "*el telmisartan no solo reduce la presión sanguínea sino que también interactúa con el receptor PPAR gamma de forma similar que los sensibilizadores de insulina: troglitazona, rosiglitazona, o pioglitazona y que son empleados para tratar la diabetes tipo 2. "La presente invención también enseña que entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II, el telmisartano tiene la interacción mas pronunciada con el receptor PPAR gamma.*

411 410 410

Consecuentemente el telmisartan se convierte en el antagonista del receptor AT1 de combinación preferido de amplodipina, nifedipina un inhibidor de DPP4".

Se aclara que los ensayos realizados muestran que el telmisartano que es antagonista del receptor de angiotensina II, además interactúa en receptores PPAR gamma, de una manera mas pronunciada que otros bloqueadores del receptor de angiotensina II; pero estos resultados, no son evidencia del efecto técnico de las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

9. Afirma el solicitante (folio 386) que *"De acuerdo con lo anterior, la combinación de telmisartano con amlodipina, nefidipina ó un inhibidor de DPP4 permite tratar la diabetes manifiesta de tipo 2, así como los primeros síntomas del trastorno metabólico complejo de la prediabetes, es decir, la prevención de una diabetes mellitus de tipo 2."*

Se aclara que por lo tanto, los ensayos realizados en donde se encontró el otro efecto del telmisartano (actúa sobre receptores PPAR gamma), no son evidencia del efecto técnico de las composiciones reclamadas; lo cual tampoco permite concluir lo afirmado en este párrafo.

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 (60) 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 DIC 2011

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ok
Aprobado por: José Luis Salazar López.