

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185573- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 14:46:17

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 18

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: ASOCIACIÓN DE INHIBIDORES DE LA XANTINA OXIDASA Y LA INSTATINA Y SU USO.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/426

71. SOLICITANTE: Menarini International Operations Luxembourg S.A.

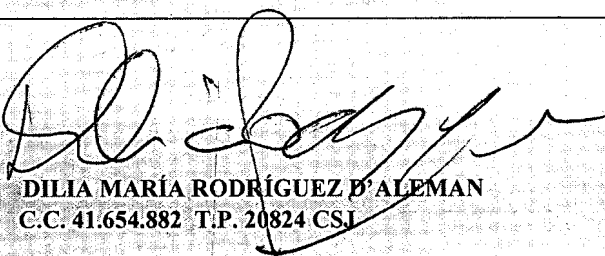
DOMICILIO: Luxemburgo, Luxemburgo

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

DIRECCIÓN D.L.
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/057343	Fecha 06 de Mayo de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/141387 A1	Fecha 17 de Noviembre de 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
ASOCIACIÓN DE INHIBIDORES DE LA XANTINA OXIDASA Y LA INSTATINA Y SU USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/426		
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
Menarini International Operations Luxembourg S.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 1, Avenue de la Gare,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: L-1611, Luxemburgo		CORREO ELECTRÓNICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Luxemburgo		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Luxemburgo	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MELANI,		Francesco	Italiano
2. GIULIANI,		Sandro	Italiano
3. MAGGI,		Carlo Alberto	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Via Poggio Magherini 9 I-50014		Fiesole FI,	Italia
2. Via Carlo Borrani 11 I-50512 Bagno A		Ripoli FI,	Italia
3. Borgo Tegolaio 15 I-50125		Firenze FI,	Italia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Italia	IT	RM 2010 A 000231	2010/05/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-109284 // 12-109289	Fecha 19/10/2012 19/10/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ B' ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSI			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 11		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 21		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	
		P-3548	

Asociación de inhibidores de la xantina oxidasa y la instatina y su uso

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la asociación de principios activos, a saber un
 5 inhibidor de la xantina oxidasa con uno o más inhibidores de la reductasa HMG Coa,
 composiciones farmacéuticas que comprenden dichos principios activos, para uso en el
 tratamiento terapéutico humano o veterinario, y métodos para su preparación.

Tales asociaciones y composiciones se han revelado particularmente eficaces en el
 tratamiento de la hipercolesterolemia por sí sola o en asociación con la hiperuricemia o
 10 con otros disturbios en el cuadro clínico del síndrome metabólico.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

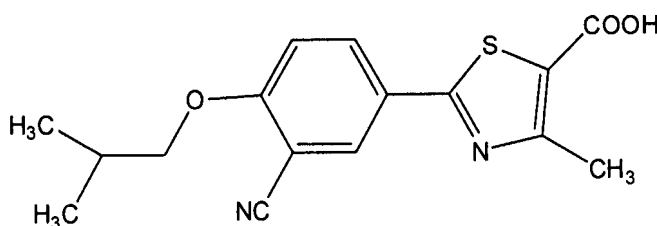
La gota es una enfermedad crónica invalidante caracterizada por la hiperuricemia y la
 deposición de cristales de urato monosódico en varios tejidos, principalmente al nivel
 articular y en los riñones. La hiperuricemia y la gota se asocian frecuentemente a otros
 15 factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la hipercolesterolemia y otros
 elementos que hacen parte de los síndromes metabólicos como la obesidad,
 hiperglicemia en ayunas, bajos niveles de HDL y altos niveles de triglicéridos.

De allí la necesidad de tener siempre nuevos medios de tratamiento a fin de manejar
 mejor la terapia crónica de la gota y las patologías frecuentemente relacionadas con
 20 ella.

Un inhibidor de la xantina oxidasa bien conocido en la literatura es el halopurinol. Más
 recientemente han aparecido en el comercio otros inhibidores de la xantina oxidasa y
 entre ellos de particular importancia es el febuxostat.

El febuxostat es un potente inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa que ha
 25 demostrado en los estudios clínicos que reduce la hiperuricemia con mayor eficacia que
 el halopurinol.

El febuxostat es derivado del tiazol y tiene la fórmula (I) y pertenece a la clase de los
 inhibidores de la xantina oxidasa y se describió originalmente en EP513379.



000002

(I)

En EP1020454 se describe también una fórmula polimórfica del febuxostat y un proceso para obtenerla.

En adición a su uso como anti-hiperuricemico y en el tratamiento de la gota, se encuentran referencias también al potencial uso del febuxostat en otras patologías.

5 En WO2004060489 se describe el uso de inhibidores de la xantina oxidasa para aumentar la contabilidad cardiaca en pacientes con CHF (Falla Cardiaca Crónica).

En WO2007062028 el febuxostat es utilizado para la reducción del intervalo QT en pacientes en los cuales dicho intervalo es prolongado y la patología asociada a esto.

10 En WO2008064015 se describe el uso de xantina oxidasa^{NT1} entre las cuales el febuxostat es indicado para preservar la función renal.

En WO2007019153 se reivindica el uso de algunos inhibidores de la xantina oxidasa, entre los cuales el febuxostat, preferiblemente para el tratamiento de la pre-hipertensión caracterizada por una presión sistólica entre 120 y 139 mm Hg y una presión diastólica entre 80 y 89 mm Hg; los inhibidores de la xantina oxidasa parecen
15 aquí indicados también en el tratamiento de las hipertensiones más marcadas aún cuando los resultados obtenidos no parecen estar a la altura de los agentes hipertensivos ya conocidos.

La hipercolesterolemia se trata con éxito con muchos fármacos que pertenecen a diversas clases de terapéutica. Entre ellos de particular importancia debe considerarse
20 la clase de los inhibidores de la HMG CoA reductasa, compuestos conocidos como 'estatinas', comúnmente usados en clínicas y representados por compuestos escogidos en el grupo de: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

25 Las estatinas son fármacos que inhiben la síntesis del colesterol endógeno actuando sobre la enzima 3 hidroxí-3metilglutarilCoA reductasa, enzima que convierte la molécula del 3-hidroxí-3-metilglutaril-coenzima A en Ácido Mevalónico, un precursor del colesterol.

En la literatura son bien conocidos los efectos pleiotrópicos positivos de las Estatinas sobre el Síndrome Metabólico.

30 La atorvastatina es descrita originariamente en EP247633 y sucesivamente en EP409281 y EP1061073 se informa también de algunas sales específicas de la atorvastatina, entre las cuales la sal de calcio o hemicalcico.

^{NT1} Pareciera haber aquí un error, debiera ser "inhibidores de la xantina oxidasa".

Lee, S. J. et al en *Current Rheumatology Reports* (2006), 8(3), 224-230 también han informado sobre el efecto uricosúricos mostrados por la atorvastatina.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento llevado a cabo por los inventores que la asociación de un inhibidor de la xantina oxidasa, en particular el febuxostat, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas, en combinación con uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa perteneciente a las clases de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables muestran un efecto terapéutico sinérgico en el tratamiento de la hipercolesterolemia. De hecho, los datos experimentales informados en la presente descripción demuestran que el efecto terapéutico resultante de la asociación de los dos principios activos es mayor con respecto a la suma de los efectos terapéuticos resultantes de las mismas dosis de cada uno de los principios activos suministrados por sí solos.

Un primer objeto de la presente invención es una asociación de los principios activos:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario.

Un segundo objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende como principio activo una mezcla de:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

uno o más excipientes y/o portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario.

Otro objeto de la presente invención es un método para la preparación de la composición según la presente descripción en el cual la mezcla activa comprende:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

000004

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables formulada en unidades idóneas de dosis con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención presenta la ventaja con respecto al estado de la técnica anterior de una mayor actividad en el tratamiento de la hipercolesterolemia en comparación con aquella observada utilizando la estatina sola o el inhibidor de la xantina oxidasa sola. Además, una ventaja adicional viene dada por la posibilidad de obtener efectos significativos en el tratamiento de la hipercolesterolemia con una cantidad reducida de estatina respecto al tratamiento con monoterapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una asociación de los principios activos:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario.

Por asociación en la presente descripción se entiende una asociación de los principios activos ya sea bajo la forma de una mezcla física constituida por dichos principios activos en una sola dosis unitaria sea en la forma de una dosis unitaria físicamente separada por principio activo, pero destinada a un suministro simultáneo. La asociación entre ambos debe asegurar una sinergia de los efectos terapéuticos obtenidos de los principios activos individuales con respecto al efecto obtenido en la monoterapia.

De acuerdo a la presente invención el inhibidor de la xantina oxidasa no purínico de dicha asociación es preferiblemente el febuxostat, derivado del tiazol que tiene la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas. Las sales farmacéuticamente aceptables del inhibidor de la xantina oxidasa, y en particular del febuxostat, incluyen, pero sin estar limitado a ello, cationes de metales alcalinos y alcalinos terrosos, tales como el litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o sales de aluminio o derivados no tóxicos con amonio cuaternario y cationes de amina tales como el amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio o bien derivados de la adición de aminas orgánicas tales como la etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, trometamina, lisina, arginina y similares.

Las formas polimórficas del febuxostat incluyen, pero sin estar limitado a ello, las formas descritas en la patente europea EP1020454.

000005

El febuxostat, sus sales o sus formas polimórficas pueden obtenerse o prepararse según los métodos descritos en una técnica conocida, como por ejemplo en EP513379.

Las formas polimórficas del febuxostat incluyen, pero sin estar limitado a ello, las formas descritas en la patente europea EP1020454.

- 5 Los inhibidores de la HMG CoA reductasa según la presente descripción pertenecen a la clase de las estatinas.

Conforme a una implementación física de la presente descripción uno o más de los inhibidores de la HMG CoA reductasa se escogen del grupo que comprende: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, levostatina, pitastatina, pravastatina,
10 rosuvastatina y simvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para los fines de la presente invención, los inhibidores de la HMG CoA reductasa pueden ser quirales o no quirales. En el caso de las moléculas quirales podrá utilizarse un solo enantiomero, una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o la mezcla racémica. Según la presente descripción deben preferirse aquellos estereoisómeros
15 particulares y también formas polimórficas que muestran una mayor actividad biológica.

Sales farmacéuticamente aceptables de la estatinas que presentan en la molécula una función ácida incluyen, pero sin estar limitado a ello, cationes de metales alcalinos y alcalinos terrosos, tales como el litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o sales de aluminio o derivados no tóxicos con amonio cuaternario y cationes de amina tales como
20 el amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio o bien derivados de la adición de aminas orgánicas tales como la etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, trometamina, lisina, arginina y similares; en el caso de la atorvastatina resulta particularmente preferible la sal de calcio.

En una implementación física preferida la sal farmacéuticamente aceptable es
25 atorvastatina de calcio.

Según la presente descripción los inhibidores de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas se asocian con uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa o sus sales farmacéuticamente aceptables en una relación por peso febuxostat/inhibidor de la HMG CoA reductasa comprendido
30 entre 0,1 y 200, o también entre 0,6 y 10.

Como ejemplo, pueden estar asociadas las siguientes cantidades expresadas en gramos por una sola dosis: febuxostat en una cantidad comprendida entre 10-200 mg, o mejor comprendida entre 25-100 mg, en asociación con una cantidad de inhibidores

000006

de la HMG CoA reductasa comprendida entre 1-100 mg, por ejemplo comprendida entre 10-40 mg.

Allí donde la asociación tiene una mezcla física de los dos compuestos, como principio activo que presentan uno una función ácida y el otro una función básica, también es posible la formación de una sal interna entre los dos por razón de las respectivas cantidades presentes en la mezcla.

Otra forma de implementación física de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo una mezcla de:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

uno o más excipientes y/o aditivos y/o diluyentes usuales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario.

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa o los inhibidores de la HMG CoA reductasa que se deben utilizar según la composición arriba descrita se escogen entre el grupo que comprende: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, levostatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención pueden formularse en varias formas que dependen de la vía de administración preseleccionada. Según una forma específica de implementación física de la invención, la composición farmacéutica será apropiada para el suministro oral de forma sólida y puede incluir formulaciones tales como cápsulas, compresas, píldoras, polvo o granos. En esta forma sólida los dos principios activos, el inhibidor de la xantina oxidasa y el agente anti-hipercolesterolemico (un inhibidor de la HMG CoA reductasa), puede mezclarse con uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes pueden ser escogidos entre aquellos que son conocidos normalmente en el estado del arte e incluyen, pero sin estar limitado a ello: a) portadores, como citrato de sodio y calcio fosfato, b) rellenos como amida, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, glucosa, manitol y sílice coloidal, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, como alginato, carbonato de calcio, amidas, derivados de las amidas, de la celulosa y del polivinilpirrolidona, silicato y carbonato de sodio, e) aglutinantes como el carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, derivados poliméricos de la celulosa, derivados de la amida, f) agentes retardantes, como la parafina, polímeros de la celulosa, ésteres de los ácidos grasos, g) acelerantes de la

000007

absorción, como los compuestos de amonio cuaternario, h) agentes hidratantes y tensoactivos como el alcohol cetílico y el glicerol monoestearato, i) absorbentes, como la arcilla bentónica y el caolín, k) lubricantes como el talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicol polietilénico, sodio lauril sulfato, sodio estearilfumarato, j) 5 deslizantes como el talco, sílice coloidal.

Como las composiciones constituyen el relleno de cápsulas en gelatina, los excipientes incluyen, pero sin estar limitado a ello, compuesto del tipo: lactosa, glicol polietilénico de alto peso molecular y similar.

Las formas sólidas pueden estar revestidas con revestimientos entéricos, gástricos o de 10 otro tipo bien conocidos en el estado del arte. Estos pueden contener agentes opacantes o pueden ser del tipo que permiten la liberación de los ingredientes activos solamente o preferiblemente en un cierto tracto intestinal, eventualmente, en un modo prolongado. Las sustancias que pueden permitir tal uso prolongado incluyen, pero sin estar limitado a ello, polímeros y cera.

15 Las formas líquidas adaptadas a una administración oral son emulsiones, soluciones, suspensiones preparadas o improvisadas, siropes y elixir. Los excipientes apropiados a las formulaciones según la presente invención en forma líquida para uso oral incluyen, pero sin estar limitado a ello, diluyentes comúnmente usados en la tecnología tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes o emulsificantes escogidos de 20 entre el alcohol etílico, polialcoholes, glicol propilénico, glicerol, polietilenglicol y ésteres de sorbitan. Estas formulaciones pueden también contener dulcificantes y aromáticos escogidos de entre aquellos bien conocidos en el estado de la tecnología.

Las composiciones adaptadas para inyección paraneal farmacéuticamente aceptables pueden comprender soluciones acuosas estériles de una reconstitución en solución o 25 dispersión inyectable; ejemplos de excipientes adaptados apropiados para éstas incluyen, pero sin estar limitados a ello, portadores acuosos o no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos escogidos entre: agua, etanol, poliolio (glicol propilénico o polietilénico, glicerol y similares), polialcoholes, alcohol isopropílico, etilacetato, bencil alcohol, benzoato de benzilo, glicol propilénico, glicol 1.3-butilénico, dimetilformamida, 30 aceite vegetal (en particular de oliva, algodón, maní, maíz, germen de grano, oliva, ricino, sésamo), ésteres orgánicos tales como el etiloleato o similares.

Estas composiciones pueden también contener conservativos del tipo antibacterial o antimicóticos, escogidos, pero no exclusivamente, entre: parabeno, clorbutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser útil incluir un agente isotónico, por 35 ejemplo, una azúcar, cloruro de sodio o similares. Además se pueden obtener formas

000008

farmacéuticas con absorción retardada con agentes tales como, por ejemplo, pero no exclusivamente monoestearato de aluminio y gelatina.

Las suspensiones, además de los principios activos (inhibidores de la xantina oxidasa e inhibidores de la HMG CoA reductasa), pueden contener agentes suspensoros tales como, por ejemplo, pero no exclusivamente, alcoholes isostearicos etossilati, polietileno sorbitolo y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, hidróxido de aluminio, bentonita, alginato y derivados de la celulosa en general o similares.

La fluidez apropiada puede mantenerse con materiales de revestimiento tales como la lecitina, con el mantenimiento en la dispersión en la dimensión apropiada de las partículas o con el uso de tensoactivos.

Se pueden también preparar la formulación de liberación prolongada, mediante las técnicas y productos bien conocidos en el estado de la tecnología.

Las asociaciones y combinaciones conforme a la invención son extremadamente eficaces en el tratamiento tanto profiláctico como terapéutico de la hipercolesterolemia, en el hombre y en los animales.

La hipercolesterolemia puede estar asociada con otras patologías y síndromes y síntomas. En particular en las asociaciones aquí descritas encuentran el uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia.

Los síntomas tales como hipercolesterolemia, hiperuricemia o hiperglicemia pueden estar asociados también, individualmente o en combinación, a síndromes en particular como el síndrome metabólico.

Por el síndrome metabólico se entiende una condición clínica acompañada por manifestaciones como la obesidad.

Por lo tanto las asociaciones aquí descritas pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia o a las perturbaciones en el cuadro del síndrome metabólico.

La dosis puede variar en función de la edad y de las condiciones generales del paciente, de la naturaleza y de la gravedad de la patología o perturbación y de la vía y tipo de administración. La dosis deberá por lo tanto tener en cuenta, las condiciones particulares a tratar (por ejemplo hipercolesterolemia sola o en asociación a la hiperuricemia y/o glicemia), de la severidad de la condición a tratar, de la edad, del peso y de las condiciones físicas en generales del paciente en particular, así como de otras medicinas que el paciente está tomando, como bien conocido del ramo. Además,

000009

es evidente que dicha cantidad eficaz puede bajarse o incrementarse en cada caso según la respuesta del paciente tratado y/o según la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Típicamente las composiciones para uso oral en forma sólida pueden contener una cantidad del inhibidor de la xantina oxidasa, específicamente el febuxostat, entre 10 y 200 mg por dosis individual, preferiblemente de 25 a 100 mg, y una cantidad de estatina, preferiblemente la atorvastatina, y aún más preferiblemente la atorvastatina de sales de calcio, entre 1 y 100 mg por dosis individual, preferiblemente entre 10 y 40 mg.

Con el término dosis unitaria se entiende en la presente descripción la formulación unitaria para una sola administración, por ejemplo un comprimido, cápsula, etc.

Por dosis unitaria se entiende la cantidad de principio activo para una sola administración.

Las mezclas de composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse conforme a técnicas conocidas en el ramo ya sea utilizando la asociación de principios activos ya preparada sea mezclando componente individuales directamente durante la preparación de la composición.

En particular, la asociación de los principios activos puede obtenerse mezclando del inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas con uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una relación por peso comprendida entre 0,1 y 200, o más bien entre 0,6 y 10.

La preparación de las composiciones farmacéuticas aquí descritas la mezcla de los principios activos se formula en unidades de dosis apropiadas con uno o más excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

Experimento

A continuación se informa sobre el experimento que demuestra la actividad de las asociaciones conforme a la invención.

1- Medición de la actividad biológica

La actividad hipocolesterolémica de la atorvastatina, por sí sola o en asociación con el febuxostat, fue evaluada en ratas Wistar de 125-150 gr de peso (Harlan Laboratories, Udine, Italia) sometidas a una dieta rica en colesterol (2%) por 6 semanas. Después de 2 semanas, con valores incrementados de colestrolemia, se inició el tratamiento oral con febuxostat y/o atorvastatina que se continuó por otras 4 semanas. Los niveles en

000010

plasma del colesterol total se midieron con un método enzimático colorimétrico estándar.

El febuxostat y/o atorvastatina se administraron por vía oral mediante gavaje una vez al día por 4 semanas, con dosis de 1-2,5-5 mg/kg para el febuxostat y de 2,5-5-10 mg/kg de para la atorvastatina, en forma de sales de calcio de atorvastatina. Los niveles en plasma de colesterol total se determinaron a intervalos de una semana. La toma de sangre se efectuó de una vena caudal. Las ratas alimentadas con las dieta rica en colesterol, la colesterolemia resultó más que el doble con respecto a las ratas de control con un incremento de cerca de 120% (n=5).

El febuxostat ni siquiera en la dosis más alta (5 mg/kg por día) modificó significativamente los valores del colesterol en las 4 semanas de observación mientras que la atorvastatina mostró una reducción significativa y dependiente de la dosis de los valores de la colesterolemia ya a partir de la primera semana de tratamiento con dosis de 5 y 10 mg/kg, alcanzando un pico de actividad a las 2 semanas que permaneció constante en las semanas sucesivas con una reducción máxima del 80% en la dosis más alta. La dosis más baja de atorvastatina (2,5 mg/kg como sal de calcio, por día) solo redujo en 25% los niveles de colesterolemia total a partir de la segunda semana del experimento.

La administración combinada de febuxostat y atorvastatina produjo resultados máximos en reducir los niveles elevados de colesterolemia en la dosis diaria de 5 mg/kg de febuxostat y de 2,5 mg/kg de sales de calcio de atorvastatina demostrando un efecto sinérgico sorprendente y sugiriendo que los dos compuestos tienen una interacción favorable e inesperada que puede producir efectos positivos en la hipercolesterolemia reduciendo la dosis reduciendo la dosis eficaz de atorvastatina. Los resultados se presentan en la siguiente tabla. Estos resultados demuestran las posibles ventajas que se pueden obtener con la asociación del febuxostat y atorvastatina a nivel terapéutico de la hipercolesterolemia.

Dosis de los principios activos	Disminución del nivel en plasma del colesterol en las ratas sujetas a tratamiento
Febuxostat 1 mg/Kg	Ninguna disminución
Febuxostat 2,5 mg/Kg	Ninguna disminución
Febuxostat 5 mg/Kg	Ninguna disminución
Atorvastatina 2,5 mg/Kg	25%
Atorvastatina 5 mg/Kg	80%
Atorvastatina 10 mg/Kg	80%
Atorvastatina 2,5 mg/Kg + Febuxostat 5 mg/Kg	80%

000011

Ejemplo 1

comprimido para la administración oral con el siguiente contenido:

5	febuxostat	120 mg
	atorvastatina de calcio	40 mg
	amido pregelatinizado (aglomerante desintegrante)	70 mg
	celulosa microcristalina silicalizada (relleno)	32.656 mg
	croscarmelosa sódica (desintegrante)	10 mg
10	estearato de magnesio (lubricante)	0,8 mg

Ejemplo 2

comprimido para la administración oral con el siguiente contenido:

	febuxostat	80 mg
	atorvastatina de calcio	20 mg
15	amido pregelatinizado (aglomerante desintegrante)	35 mg
	celulosa microcristalina silicalizada (relleno)	72.256 mg
	croscarmelosa sódica (desintegrante)	5 mg
	estearato de magnesio (lubricante)	0,4 mg

Ejemplo 3

20	comprimido para la administración oral con el siguiente contenido:	
	febuxostat	40 mg
	atorvastatina de calcio	10 mg
	amido pregelatinizado (aglomerante desintegrante)	35 mg
	celulosa microcristalina silicalizada (relleno)	85.312 mg
25	croscarmelosa sódica (desintegrante)	5 mg
	estearato de magnesio (lubricante)	0.4 mg

Los datos experimentales siguientes^{NT2} y la forma particular de implementación física de la invención llevada a cabo por el experimento tienen el objetivo de

ilustrar la invención sin obviamente limitar las implementaciones físicas a lo que se describe más abajo.^{NT3}

000012

^{NT2} Pareciera haber aquí un error, debiera ser "precedente".
^{NT3} Pareciera haber aquí un error, debiera ser "más arriba".

REIVINDICACIONES

1. Asociación de los principios activos:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

5 b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario.

2. Asociación según la reivindicación 1 en la cual el principio activo (a) está asociado al principio activo (b) en una relación por peso comprendida entre 0,1 y 200.

10 3. Asociación según la reivindicación 2 en la cual dicha relación por peso está comprendida entre 0,6 y 10.

4. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se escoge de entre el grupo comprendiendo entre: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, levostatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina o
15 sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina de calcio.

6. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia.

20 7. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia.

8. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia en el cuadro del síndrome metabólico.

25 9. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia y asociada a perturbaciones del síndrome metabólico.

10. Composición farmacéutica para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario la cual comprende, como principio activo, una mezcla de:

30 a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

uno o más excipientes y/o aditivos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa se escoge de entre el grupo que comprende: atorvastatina, cerivastatina,

000013

fluvastatina, levostatina, pitastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina de calcio.

5 13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 12, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia.

14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 13, uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia.

10 15. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 14, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a la hiperuricemia y/o hiperglicemia en el cuadro del síndrome metabólico.

15 16. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 15, para uso en el tratamiento terapéutico de la hipercolesterolemia asociada a perturbaciones activas del síndrome metabólico.

17. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 16, en la cual el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat está en una cantidad comprendida entre 10-200 mg por dosis unitaria.

20 18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 17, en la cual el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat está en una cantidad comprendida entre 25-100 mg por dosis unitaria.

19. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 18, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa está en una cantidad comprendida entre 1,0-100 mg por dosis unitaria.

25 20. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 19, en la cual dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa está en una cantidad comprendida entre 10-40 mg por dosis unitaria.

21. Método para la preparación de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 20, en la cual la mezcla activa comprende:

30 a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

35 se formula en unidades de dosis apropiadas con uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

000014

SUMARIO

La presente invención se refiere a la asociación de principios activos, a saber de un inhibidor de la xantina oxidasa con uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa, composiciones farmacéuticas que comprende dicho principio activo, para uso en el tratamiento terapéutico humano o veterinario, y métodos para su preparación.

000015

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 November 2011 (17.11.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/141387 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/057343

(22) International Filing Date:

6 May 2011 (06.05.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

RM 2010 A 000231 10 May 2010 (10.05.2010) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): **Menarini International Operations Luxembourg S.A.** [LU/LU]; 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg (LU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MELANI, Francesco** [IT/IT]; Via Poggio Magherini 9, I-50014 Fiesole FI (IT). **GIULIANI, Sandro** [IT/IT]; Via Carlo Borroni 11, I-50512 Bagno A Ripoli FI (IT). **MAGGI, Carlo Alberto** [IT/IT]; Borgo Tegolaio 15, I-50125 Firenze FI (IT).

(74) Agents: **GERMINARIO, Claudio** et al.; Società Italiana Brevetti S.p.A., Piazza di Pietra 39, I-00186 Roma (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/141387 A1

000016

(54) Title: ASSOCIATION OF XANTHINE OXIDASE INHIBITORS AND STATINS AND USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to the association of active principles, i.e. of a xanthine oxidase inhibitor with one or more HMG CoA reductase inhibitors, pharmaceutical compositions comprising said active principles, for use in a human or veterinary therapeutic treatment, and methods for the preparation thereof.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12 - 109,284
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185573- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 14:46:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 18

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			68447	06/07/2012	720.000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			90674	06/08/2012	15.000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95121	14/09/2012	820.000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95122	14/09/2012	820.000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95149	14/09/2012	490.000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			3,415.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	590.000.00
	TOTAL : \$	590.000.00

SON: QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12 - 109,289
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-185573- -00000-0000
Fecha: 2012-10-19 14:46:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 18

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			68447	06/07/2012	720,000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			80674	06/08/2012	15,000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95121	14/09/2012	820,000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95122	14/09/2012	820,000.00
CLARKE MODET	RECIBO DE CAJA			95149	14/09/2012	490,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			3,415,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
11 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	330,000.00
	TOTAL :	\$ 330,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000018

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE

Fecha: 2012-10-19 14:46:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 18

☒ Indicación que se solicita una patente.

☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒ Descripción de la invención

☒ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐