

Doctora  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
**JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
Ciudad

**Referencia: Radicación No.06/127373**  
**NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA**  
**CORRIENTE SINUSALF II Y DE UN INHIBIDOR**  
**CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**  
**QUE LA CONTIENEN.**  
**Complementación de Información**

**JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 124.953 del C.S. de la J., en calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, por medio del presente escrito me dirijo a su despacho para complementar la documentación obrante en el expediente de la referencia, correspondiente a la Patente de Invención de una **NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSALF I<sub>r</sub> Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.**

En virtud de lo anterior estoy aportado con la presente:

1. Copia Oficial traducida en español, en la cual se reivindica la patente de invención en referencia por el INPI de Francia

Agradezco de antemano tener en cuenta el documento que se anexan con la presente, por lo cual ruego se sirva continuar con el trámite de la referencia.

Recibo notificaciones en la Carrera 11 No. 84 – 42 (Interior 9) de Bogotá D.C.

De Usted, atentamente,



**JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**  
C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.  
T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.



113 2  
125

# PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París , el 6 OCTUBRE 2006

Por el Director general del Instituto  
nacional de la propiedad industrial  
El Jefe del Departamento de patentes

Fdo:

Martine PLANCHE

INSTITUTO  
NACIONAL DE  
LA PROPIEDAD  
INDUSTRIAL

DOMICILIO  
28 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75000 PARIS Cedex 08  
Téléfono: 33 (0)1 83 04 83 04  
Téléfax: 33 (0)1 83 04 46 33  
www.inpi.fr

ESTABLECIMIENTO PUBLICO NACIONAL CREADO POR LA LEY Nº 51-444 DEL 18 ABRIL 1951



28 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08  
Para informarse: INPI DIRECT  
Nº Indigo: 0825 83 85 87  
Fax: 33 (0) 1 53 04 52 65

**PATENTE DE INVENCION**

**CERTIFICADO DE UTILIDAD**

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

Nº 1135405



Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 540 @ W /010805

|                                                                                                                                                                                                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS</b><br><b>21/12/2005</b>                                                                                                                                                            |                        | <b>1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO</b><br><br><b>LES LABORATOIRES SERVIER</b><br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCIA                                                                                                            |  |
| <b>LUGAR</b> 75 INPI - Paris SP26bis                                                                                                                                                                                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI</b> <b>05/13008</b>                                                                                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI</b> <b>21 DICIEMBRE 2005</b>                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Sus referencias para este expediente:</b><br>(optativo) 16257-AMLO                                                                                                                                                     |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Confirmación de una presentación por fax</b> <input type="checkbox"/> <b>Nº otorgado por el INPI al fax</b> <input type="checkbox"/>                                                                                   |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>TIPO DE SOLICITUD</b>                                                                                                                                                                                                  |                        | <b>Marcar una de las 4 casillas siguientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Solicitud de patente                                                                                                                                                                                                      |                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| Solicitud de certificado de utilidad                                                                                                                                                                                      |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Solicitud divisional                                                                                                                                                                                                      |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Solicitud de patente inicial o solicitud de certificado de utilidad inicial                                                                                                                                               |                        | Nº _____ Fecha ____/____/____<br>Nº _____ Fecha ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Transformación de una solicitud de patente europea Solicitud de patente inicial                                                                                                                                           |                        | <input type="checkbox"/><br>Nº _____ Fecha ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| <b>2 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)</b><br><br><b>NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>3 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA</b>                                                                                                 |                        | País u organización _____ Nº _____<br>Fecha ____/____/____<br>País u organización _____ Nº _____<br>Fecha ____/____/____<br>País u organización _____ Nº _____<br>Fecha ____/____/____<br><input type="checkbox"/> Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación" |  |
| <b>4 SOLICITANTE</b>                                                                                                                                                                                                      |                        | <input checked="" type="checkbox"/> Persona jurídica <input type="checkbox"/> Persona física                                                                                                                                                                                                        |  |
| Apellidos o denominación social                                                                                                                                                                                           |                        | LES LABORATOIRES SERVIER                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Nombre                                                                                                                                                                                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Forma de sociedad                                                                                                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Nº SIREN                                                                                                                                                                                                                  |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| CÓDIGO APE-NAF                                                                                                                                                                                                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                                 | Calle                  | 12, place de La Défense                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                           | Código postal y ciudad | 92415 COURBEVOIE Cedex                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| País                                                                                                                                                                                                                      |                        | FRANCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| Nacionalidad                                                                                                                                                                                                              |                        | Francesa                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Nº de teléfono (optativo)                                                                                                                                                                                                 |                        | 01 55 72 60 00 Nº de fax (optativo) 01 55 72 72 13                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Correo electrónico (optativo)                                                                                                                                                                                             |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <input type="checkbox"/> Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "siguiente"                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |

Reñonar incernivamente la 2ª página

**PATENTE DE INVENCIÓN**  
**CERTIFICADO DE UTILIDAD**

PETICIÓN DE CONCESIÓN 2/2

**BR2**

DB 540 @ W/010905

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS

**21/12/2005**LUGAR **75 INPI - París SP26bis**Nº DE REGISTRO NACIONAL **05/13008**

OTORGADO POR EL INPI

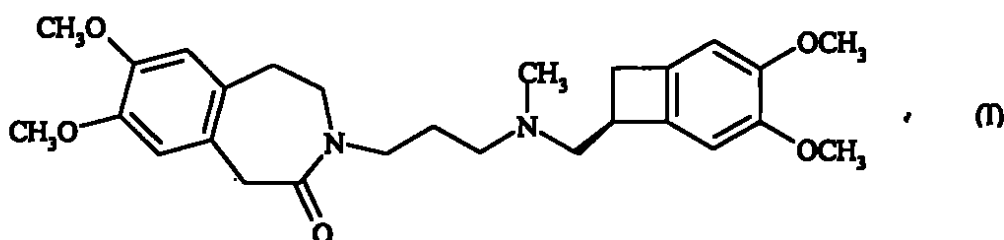
|                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>6 MANDATARIO (si ha lugar)</b>                                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| Apellido                                                                                                                |                        | KUEHM-CAUBERE                                                                                                                                                                       |                  |
| Nombre                                                                                                                  |                        | Catherine                                                                                                                                                                           |                  |
| Agencia o Sociedad                                                                                                      |                        | LES LABORATOIRES SERVIER                                                                                                                                                            |                  |
| Nacionalidad                                                                                                            |                        | Francesa                                                                                                                                                                            |                  |
| Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual                                                                       |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| Dirección                                                                                                               | Calle                  | 12, place de La Défense                                                                                                                                                             |                  |
|                                                                                                                         | Código postal y ciudad | 92415                                                                                                                                                                               | COURBEVOIE Cedex |
|                                                                                                                         | País                   | FRANCIA                                                                                                                                                                             |                  |
| Nº de teléfono (optativo)                                                                                               |                        | 01 55 72 80 00                                                                                                                                                                      |                  |
| Nº de fax (optativo)                                                                                                    |                        | 01 55 72 72 13                                                                                                                                                                      |                  |
| Correo electrónico (optativo)                                                                                           |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>7 INVENTOR (ES)</b>                                                                                                  |                        | Los inventores son necesariamente personas físicas                                                                                                                                  |                  |
| Los inventores son los solicitantes                                                                                     |                        | <input type="checkbox"/> SI<br><input checked="" type="checkbox"/> No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada                                            |                  |
| <b>8 INFORME DE BÚSQUEDA</b>                                                                                            |                        | Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)                                                                                                   |                  |
| Establecimiento inmediato o establecimiento diferido                                                                    |                        | <input checked="" type="checkbox"/> Elección a hacer obligatoriamente en el momento del depósito (véase nota explicativa sección 8)<br><input type="checkbox"/>                     |                  |
| <b>9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS</b><br>(véase nota explicativa sección 9)                                    |                        | <input type="checkbox"/> Persona(s) física(s)<br><input type="checkbox"/> PME<br><input type="checkbox"/> Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación. |                  |
| <b>10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O DE AMINOÁCIDOS</b>                                                                  |                        | <input type="checkbox"/> Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias                                                                                       |                  |
| Se adjunta el fichero electrónico de datos                                                                              |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                            |                  |
| Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte papel con el soporte electrónico de datos |                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                            |                  |
| Si ha utilizado el impreso "siguiente", indicar el número de páginas adjuntas                                           |                        |                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO</b><br>(Nombre y calidad del firmante)                                     |                        | <b>VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI</b>                                                                                                                                       |                  |
| Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingeniero de Patentes                                                                          |                        | ILEGIBLE                                                                                                                                                                            |                  |

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI.

116 10 5  
128

La presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal  $I_f$  y de un inhibidor cálcico.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una nueva asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal  $I_f$  que es la ivabradina o 3-{3-  
5 [[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil]-7,8-dime-  
toxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula (I):



así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéutica-  
mente aceptable, y de un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico  
10 de la clase de las dihidropiridinas.

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal  $I_f$  y más particu-  
larmente la ivabradina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de  
un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocioruro, tienen  
propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propieda-  
15 des cronotrópicas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), que hacen a estos  
compuestos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de  
isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y los tras-  
tornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que implican trastor-  
nos del ritmo, especialmente supra-ventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

20 La preparación y la utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de  
adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidro-  
cloruro, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los in-  
hibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal  $I_f$  y más particularmente la  
25 ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)ami-  
no]propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, utilizados en asocia-  
ción con un inhibidor cálcico y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de  
las dihidropiridinas, tenían propiedades muy interesantes que permiten que se les utili-  
ce en asociación en el tratamiento de la angina de pecho.

30 Los inhibidores cálcicos son moléculas que tienen como propiedad esencial  
bloquear la permeabilidad al calcio de ciertos canales de la membrana celular. Ellos

117 6  
128

impiden la abertura de los poros de los canales dependientes del voltaje. Se oponen así a la penetración del calcio en las fibras musculares lisas de los vasos. Disminuyen la tasa de calcio libre intracelular, lo que tiene como consecuencia reducir el tono de los músculos lisos de los vasos periféricos y coronarios. Así, estos compuestos, y más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas están especialmente indicados en el tratamiento de la angina de pecho porque disminuyen el retorno venoso aliviando así el trabajo del ventrículo izquierdo y disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno por una parte, y por otra parte mejoran el flujo sanguíneo coronario gracias a su acción vasodilatadora al nivel de las arterias epicárdicas mayores. Una de las consecuencias del efecto vasodilatador periférico de las dihidropiridinas es producir una taquicardia refleja que puede persistir en los pacientes tratados de angina de pecho. Se conoce la fuerte relación que existe entre el aumento de la frecuencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular en los pacientes coronarios. Esto es una aproximación del posible riesgo de aumento de la mortalidad cardiovascular y de los infartos de miocardio notificados con las dihidropiridinas.

Los efectos indeseables más frecuentes encontrados con las dihidropiridinas son taquicardias, palpitaciones, cefaleas, edemas de los miembros inferiores dependientes de la dosis. Existe por tanto una necesidad real de nuevos tratamientos que permitan beneficiarse de los efectos positivos de estos compuestos aumentando su margen de seguridad, especialmente cardiovascular.

En esta solicitud, se ha descubierto ahora que, de forma sorprendente, los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal  $I_f$  y más particularmente la ivabradina no sólo eran capaces de potenciar los efectos de los inhibidores cálcicos, y más particularmente los de aquellos que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas, sino que han mostrado además una excelente capacidad para mejorar el perfil de seguridad de estos antagonistas cálcicos, y más particularmente los efectos indeseables cardíacos, los edemas de los miembros inferiores y las cefaleas. Este doble efecto permite considerar la utilización de la asociación según la invención en el tratamiento de la angina de pecho con una mayor seguridad de empleo.

Los inhibidores selectivos y específicos de la corriente sinusal  $I_f$  en la asociación según la invención son más particularmente la ivabradina, la zatebradina y la clobadina, así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son más particularmente los que pertenecen a la clase de las dihidropiridinas. A título no limitativo, los

118 7  
1300

inhibidores cálcicos en la asociación según la invención son: el amlodipino, nifedipino, felodipino y sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable, y más particularmente el besilato o el maleato.

5 Más particularmente, la invención se refiere a la asociación entre la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y un inhibidor cálcico o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

10 Aún más preferiblemente, la invención se refiere a la asociación entre la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y el amlodipino o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y más particularmente su besilato o maleato.

15 La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> y de un inhibidor cálcico, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Más particularmente, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> que es la ivabradina así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreto, y de un inhibidor cálcico, y más particularmente un inhibidor cálcico de la clase de las dihidropiridinas, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más particularmente las que son convenientes para la administración oral, parenteral, nasal, los comprimidos simples o grageados, los comprimidos sublinguales, las cápsulas, las tabletas, los supositorios, las cremas, pomadas, geles dérmicos, etc., así como las composiciones farmacéuticas de liberación programada, retardada, prolongada o diferida.

30 Además del inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> y del inhibidor cálcico, las composiciones farmacéuticas según la invención contienen uno o varios excipientes o vehículos elegidos entre los diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, absorbentes, colorantes, edulcorantes, etc.

35 A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar:

119  
131

- para los diluyentes: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- para los lubricantes: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilenglicol,
- 5 • para los aglutinantes: silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- para los desintegrantes: agar, ácido algínico y su sal de sodio, las mezclas efervescentes.

10 La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y los tratamientos eventualmente asociados y se escalona de 1 a 500 mg de ivabradina cada 24 horas y más preferiblemente de 15 a 20 mg al día. La dosis del inhibidor cálcico podrá ser menor que la utilizada cuando se administra solo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ningún modo.

15 **Composiciones farmacéuticas:**

**Fórmula de preparación para 1000 comprimidos con una dosis de 5 mg de ivabradina y 10 mg de amlodipino:**

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Ivabradina, hidrocloreuro .....    | 5 g   |
| Amlodipino, besilato .....         | 10 g  |
| Lactosa monohidratada .....        | 62 g  |
| Estearato de magnesio .....        | 1,3 g |
| Povidona .....                     | 9 g   |
| Sílice coloidal anhidra .....      | 0,3 g |
| Glicolato sódico de celulosa ..... | 30 g  |
| Ácido esteárico .....              | 2,6 g |

**Estudio clínico:**

- 20 • Dos estudios clínicos realizados en pacientes tratados por los antagonistas cálcicos de tipo dihidropiridina que se quejaban siempre de crisis dolorosas de angina de pecho (a pesar del antagonista cálcico) han demostrado que un tratamiento concomitante con la ivabradina ha permitido disminuir de forma muy sustancial dichas crisis (alrededor del 60 %).

120  
132

**Tabla 1:**

*Evolución del número de crisis anginosas en pacientes que reciben dihidropiridinas a la inclusión en el estudio y que han recibido ivabradina durante 1 año.*

*Número de crisis de angina de pecho (por semana)*

5

|              | A la inclusión | Después de tratamiento | %     |
|--------------|----------------|------------------------|-------|
| Estudio 019: |                |                        |       |
| n= 27        | 1,9 ± 2,8      | 0,7 ± 1,3              | -61,4 |
| Estudio 021: |                |                        |       |
| n= 114       | 2,2 ± 3,4      | 0,9 ± 2,9              | -58,9 |

n = número de pacientes

- Por otra parte, de forma sorprendente la asociación de ivabradina con amlodipino ha supuesto una mejora del perfil de seguridad y de aceptabilidad del amlodipino.
- En efecto, en el cuadro de desarrollo clínico de la ivabradina en el tratamiento de la angina de pecho, se han realizado estudios sobre la aceptabilidad de la ivabradina en comparación con el amlodipino en monoterapia o en asociación con la ivabradina. Los resultados demuestran que cuando se asocia la ivabradina con el amlodipino, aumenta la seguridad de empleo de éste, en particular la seguridad cardiaca:

15

**Tabla 2:**

*Sucesos indeseables en los pacientes coronarios tratados con amlodipino solo o con la asociación amlodipino + ivabradina en 100 pacientes-año de exposición*

|                                           | Ivabradina + antagonistas<br>cálcicos n=686<br>Pacientes-año: 262,6 | Amlodipino solo<br>n=401<br>Pacientes-año: 94,8 |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Sucesos cardíacos indeseables             | 40,0                                                                | 58,0                                            |
| - arritmias cardíacas                     | 28,6                                                                | 35,9                                            |
| - angina de pecho inestable               | 2,3                                                                 | 5,3                                             |
| - infarto de miocardio                    | 1,9                                                                 | 3,2                                             |
| - agravamiento de la enfermedad coronaria | 0,4                                                                 | 2,1                                             |
| - palpitaciones                           | 1,1                                                                 | 3,1                                             |
| Edemas de los miembros inferiores         | 22,9                                                                | 33,5                                            |
| Cefaleas                                  | 3,8                                                                 | 9,5                                             |

n = número de pacientes

20

Aparece claramente una tasa más débil de sucesos indeseables cuando se añade la ivabradina al amlodipino particularmente para los sucesos cardíacos del tipo de arritmias cardíacas y de sucesos isquémicos coronarios (angina de pecho inestable, infarto de miocardio y agravamiento de la enfermedad coronaria). Es importante

121  
1  
133

observar que la incidencia de los edemas de los miembros inferiores que son para el amlodipino el efecto indeseable más frecuente y la causa de suspensión del tratamiento en casi el 10 % de los casos, disminuye de forma muy marcada cuando se añade ivabradina, así como para las cefaleas.

1224  
134**REIVINDICACIONES**

1. Asociación de un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> y de un inhibidor cálcico.
- 5        2. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> es la ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10       3. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> es el hidrocloreto de ivabradina o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-ona, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 15       4. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico pertenece a la clase de las dihidropiridinas.
5. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el amlodipino o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 20       6. La asociación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor cálcico es el besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
7. La asociación según la reivindicación 1, que contiene la ivabradina o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y el amlodipino o uno de sus hidratos, formas cristalinas o sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25       8. La asociación según la reivindicación 1, que contiene hidrocloreto de ivabradina, o uno de sus hidratos o formas cristalinas, y besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristalinas.
- 30       9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un inhibidor selectivo y específico de la corriente sinusal I<sub>r</sub> en asociación con un inhibidor cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que contienen como principio activo hidrocloreto de ivabradina o uno de sus hidratos o formas cristalinas en asociación con besilato de amlodipino, o uno de sus hidratos o formas cristali-

123 42  
135

nas, solos o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 11. Las composiciones farmacéuticas según una de las reivindicaciones 9 o 10, útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho.

12. La utilización de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la angina de pecho.



**PATENTE DE INVENCION  
CERTIFICADO DE UTILIDAD**  
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11235\*02

**DESIGNACION DE INVENTOR(ES) Página N° 1/1**

**DEPARTAMENTO DE PATENTES**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléfono: 01 53 04 53 04 Telecopie: 01 42 93 59 30

(Rellenar en el caso de que los solicitantes y los inventores  
no sean las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W / 280899

|                                                                                                                                                                                                                  |                        |                          |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>Sus referencias para este expediente (optativo)</b>                                                                                                                                                           |                        | 16257-AMLO               |                  |
| <b>N° DE REGISTRO NACIONAL</b>                                                                                                                                                                                   |                        | 05 13008                 |                  |
| <b>TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)</b>                                                                                                                                                 |                        |                          |                  |
| NUEVA ASOCIACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CORRIENTE SINUSAL I, Y DE UN INHIBIDOR CÁLCICO Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN                                                                         |                        |                          |                  |
| <b>EL(LOS) SOLICITANTE(S):</b>                                                                                                                                                                                   |                        |                          |                  |
| LES LABORATOIRES SERVIER<br>Direction Brevets<br>12, place de La Défense<br>92415 COURBEVOIE Cedex<br>FRANCIA                                                                                                    |                        |                          |                  |
| <b>DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES):</b> (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas |                        |                          |                  |
| <b>1</b> Nombre                                                                                                                                                                                                  |                        | BENATAR                  |                  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                         |                        | Vidal                    |                  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                        | Calle                  | 111, rue des Tennerolles |                  |
|                                                                                                                                                                                                                  | Código postal y ciudad | 92210                    | SAINT-CLOUD      |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                           |                        |                          |                  |
| <b>2</b> Nombre                                                                                                                                                                                                  |                        | LEREBOURS-PIGEONNIERE    |                  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                         |                        | Guy                      |                  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                        | Calle                  | 28, avenue de l'Europe   |                  |
|                                                                                                                                                                                                                  | Código postal y ciudad | 92300                    | LEVALLOIS-PERRET |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                           |                        |                          |                  |
| <b>3</b> Nombre                                                                                                                                                                                                  |                        |                          |                  |
| Apellido                                                                                                                                                                                                         |                        |                          |                  |
| Dirección                                                                                                                                                                                                        | Calle                  |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                  | Código postal y ciudad |                          |                  |
| Sociedad a la que pertenece (optativo)                                                                                                                                                                           |                        |                          |                  |
| <b>FECHA Y FIRMA(S)<br/>DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)<br/>O DEL MANDATARIO<br/>(Nombre y cargo del firmante)</b>                                                                                                   |                        |                          |                  |
| Courbevoie, 21 Diciembre 2005                                                                                                                                                                                    |                        |                          |                  |
| Catherine KUEHM-CAUBERE,<br>Ingeniero de Patentes                                                                                                                                                                |                        |                          |                  |

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.

125

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 137

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LES LABORATORIES SERVIER

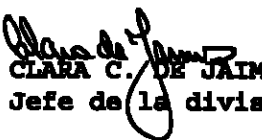
|            |                          |
|------------|--------------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. 06 127373 |
|            | Trámite 2                |
|            | Evento 1                 |
|            | Actuación 416            |
|            | Oficio No. 3386          |
|            | Folios 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Siendo manifestación expresa del interesado de efectuar la publicación "inmediato", está se realizará en la próxima gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

16 JUL 2007

  
CLARA C. DE JAIMES  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpa1