

Bogotá D.C., marzo 19 de 2010.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127403- -00009-0000

Fecha: 2010-03-19 17:25:43 Dep. 2020 DIR.NULVASC
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 RLGDLPPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 1

DOCTORA:

ALIX ACRMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. **06 127403**
Complemento de información.

JULIO CESAR RAMIREZ PIÑA, identificado con cédula de ciudadanía No. 79'779.990 de Bogotá, abogado titulado e inscrito, portador de la tarjeta profesional No. 113.206 del C. S. de la J, en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, solicitante de la patente en trámite, respetuosamente me dirijo a su despacho para manifestarle lo siguiente:

1. En el documento radicado el día 15 de marzo de 2010, correspondiente al consecutivo No. 00008 bajo el expediente de la referencia, se pagó un excedente por el valor de Cuarenta y dos mil pesos (\$42.000,00) moneda corriente, por cuanto el valor de la modificación es de Ciento Catorce mil pesos (\$114.000,00), moneda corriente.
2. Por lo anterior ruego a su Despacho que se sirva proveer respecto de dicho excedente, y que se resuelva respecto de la MODIFICACION A SOLICITUD EN TRÁMITE y para el efecto se conceda el privilegio de la patente de invención.

De usted,

Atentamente,



JULIO CESAR RAMIREZ P.

C.C. No. 79'779.990

T.P. No. 113.206

Pulse Pressure, Heart Rate, and Drug Treatment of Hypertension

Michel E. Safar, MD

Address

Centre de diagnostic, Hôpital Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis
Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.
E-mail: michel.safar@brs.ap-hop-paris.fr

Current Hypertension Reports 2004, 6:190-194

Current Science Inc. ISSN 1522-6417

Copyright © 2004 by Current Science Inc.

Peak-systolic blood pressure (SBP) and end-diastolic blood pressure (DBP) have been considered the exclusive mechanical factors predicting cardiovascular (CV) risk in populations of normotensive and hypertensive subjects. The purpose of this review is to show that in addition to SBP and DBP, other hemodynamic indices that have particular relevance for coronary complications and originate from pulse pressure (PP) should be taken into account, namely brachial PP and, potentially, heart rate (HR). In normotensive and hypertensive populations, increased PP is an independent predictor for myocardial infarction, more powerful than SBP, even in hypertensive subjects under successful antihypertensive drug therapy. Increased HR is an additional CV risk factor, acting particularly through the presence of an enhanced PP $\times$ HR product. Such findings, observed during a period in which standard antihypertensive agents are known to reduce SBP and PP to a much lesser extent than DBP, require the development of intervention trials using drugs acting specifically on SBP, PP and arterial stiffness.

Introduction

Epidemiologic studies have emphasized the close relationship between the elevation of blood pressure (BP) and the incidence of cardiovascular (CV) diseases [1]. Clinical hypertension and its treatment have been stratified principally on the basis of diastolic BP (DBP) level [2]. Recent studies have directed attention to systolic BP (SBP) as a better guide than DBP to evaluate CV mortality [3]. It has been shown that drug treatment of hypertension results frequently in an adequate control of DBP (<90 mm Hg) whereas the ability to control SBP (<140 mm Hg) is achieved less often [4]. These findings have focused attention on factors that determine the level of SBP and pulse pressure (PP) and the difference between SBP and DBP in hypertensive subjects, and on the role of increased arterial stiffness and altered wave reflections in the mechanism of CV morbidity and mortality.

Following ventricular ejection and concomitant increase in PP, large arteries can instantaneously accommo-

date the volume of blood ejected from the heart, storing part of the stroke volume during systole and draining this volume during diastole, thereby ensuring a continuous perfusion of organs and tissues. This property is usually described in terms of compliance, distensibility, or stiffness of the aorta and/or its major branches [5]. The most traditional evaluation of arterial stiffness is pulse wave velocity, commonly measured along a given large artery, such as the aorta [5]. However, for patients older than 50 years, another possibility is to evaluate the level of PP, which is the major consequence of increased arterial stiffness and can be simply calculated in large populations of subjects with CV diseases [5].

The purpose of this review is to describe the epidemiologic aspects of PP in subjects with hypertension and CV diseases, and to investigate whether the influence of PP on CV risk might modify the drug treatment of hypertension, particularly through a selective reduction of SBP and PP.

Methodologic Basis

The concept that the PP plays a role in CV risk, in addition to and independent of SBP, DBP, and mean BP (MBP), is difficult to demonstrate. There are two main reasons for this. First, MBP, the steady component of BP, is the main contributor of heart load. PP corresponds to less than 5% of this load. Second, PP is the simple mathematical difference between SBP and DBP and, therefore, raises the problem of artifactual interpretations. Early reports from the Framingham and the Chicago studies or from the Hypertension Detection and Follow-up Program [6,7] suggested that PP was no better than SBP alone in predicting coronary heart disease in either sex. A recent meta-analysis of 1 million subjects [8] indicates that the predictive value of PP for the occurrence of cardiac and cerebral events was consistently below that of SBP, DBP, or MBP. However, in this study, MBP and PP were not considered as independent parameters.

In this context, the exclusive statistical method considering MBP and PP as independent CV risk factors is the "principal component analysis" [9•]. In this procedure, a set of linear transformations of the two variables studied, MBP and PP, are used to determine two new variables, the principal components, which are not correlated between them. Nevertheless, the principal components remain significantly correlated to each of the two variables corresponding to their specific origin (ie, MBP and PP).

Pulse Pressure As an Independent Cardiovascular Risk Factor in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects

In a large population of 19,083 normo- and hypertensive men followed for 20 years, Benetos *et al.* [29] confirmed that increased PP, more than 63 mm Hg, was a strong predictor of myocardial infarction and showed that this predictive value was observed even in the normotensive population, particularly in those older than 55 years of age. This finding can be applied even to treated hypertensive subjects under successful antihypertensive drug therapy [30]. Particularly in subjects with normotensive blood pressure ranges (SBP $\leq$ 140 mm Hg; DBP $\leq$ 90 mm Hg), an increased PP ($>$ 63 mm Hg) predicts reduced CV mortality, mainly in diabetic patients [30].

In 1988 and later [31], we observed that in subjects treated for hypertension whose DBP was adequately controlled ($\leq$ 90 mm Hg), approximately 33% of the population exhibited an elevated SBP ($\geq$ 140 mm Hg) and enhanced PP for the same MBP as the remaining subjects. This group was characterized by a higher aortic pulse wave velocity (PWV) and a higher degree of cardiac hypertrophy. In several large, therapeutic trials performed in the elderly, such as the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [32,33], CV mortality was substantially reduced but, at the end of the trial, the population was characterized by a low DBP as opposed to an elevated SBP. Somes *et al.* [32] noted that the reduction of CV risk in the SHEP study was consistently linked to the SBP reduction, whereas the DBP reduction was associated with an increased CV risk. Finally, it seems likely that in older subjects treated for hypertension, the hemodynamic pattern of systolic hypertension with increased SBP and PP remains poorly modified in a large fraction of the population, despite "adequate" drug therapy [34].

Pulse Pressure and Antihypertensive Agents

Physiologically, any reduction in vascular resistance and, hence, in MBP is associated with a passive decrease of arterial stiffness and improvement in the timing of wave reflections, both contributing to the reduction of SBP and PP. With consistent antihypertensive drug therapy, this mechanism is constantly operating, with some exception. The antihypertensive drug dihydralazine and some β -blocking agents, such as propranolol, do not reduce arterial stiffness, despite MBP reduction [35]. However, the vascular wall of central arteries becomes stiffer with age, resulting in an increase of SBP and PP, despite the presence of a standard antihypertensive drug treatment that reduces DBP and MBP [5,34]. Therefore, it is important to prevent the increased rigidity of the arterial wall that occurs with age, independent of (or in association with) the current antihypertensive drug treatment.

A selective reduction of SBP and PP with drug treatment is possible through the use of four different categories of pharmacologic agents. First, nitrates, through their action of nitric oxide (NO) donors, might reduce SBP and PP without any change in DBP, as shown previously in older subjects with systolic hypertension [35]. Second, in subjects with hypertension, the combination of a diuretic compound with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition reduces more SBP and PP, compared with the β -blocking agent atenolol for the same decrease of DBP [36]. The aldosterone antagonist spironolactone might have a similar effect [37,38•]. In hypertensive rats, both ACE inhibitors and aldosterone antagonists prevent aortic collagen accumulation and, thus, attenuate aortic rigidity [35]. Finally, collagen cross-linking agents can reduce arterial stiffness in subjects with systolic hypertension, independent of BP changes. In the latter case, the known mechanism of action is the blockade of end-glycosyl products, with resulting reduction of arterial collagen cross linking by aminoguanidine or related compounds [39•].

Pulse Pressure and Heart Rate

Heart rate is an independent CV risk factor, particularly in men [40]. MBP, PP, and HR are measured on the same BP curve, but HR has more substantial links with PP than with MBP. The increase of the PP $\times$ HR product, more than PP itself, might cause fatigue of the vascular wall, particularly in the presence of atherosclerosis [41].

Clinical and experimental studies of pacing have shown that the lowering of HR is associated with DBP reduction, and, hence, increased PP [28]. This alteration is observed without substantial change of SBP [28] and is not influenced by increased arterial stiffness. However, it might contribute independently to increased PP in several clinical situations. For instance, the bradycardic agent ivabradine [42], which is devoid of vasodilating and inotropic properties, can produce such alterations. In patients with hypertension, β -blocking agents might partly act through their effects on HR, thus contributing to maintain an increased PP [43].

Conclusions

In this review, the epidemiologic aspects of PP in subjects with hypertension are detailed. In the older population, increased PP can be considered an independent marker of CV longevity, mainly in relation to myocardial infarction. However, increased PP is not only a simple predictor of risk in subjects with hypertension but also plays a role in normotensive populations. Increased PP is a predictor of CV risk in congestive heart failure, in myocardial dysfunction, and in recurrent myocardial infarction [19,44,45]. PP is also a marker of CV longevity for atherosclerotic alterations, particularly regarding coronary [14•], carotid [46], and lower-limb arteries [47]. Additionally, PP is a strong

148
147
149

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
JULIO CESAR RAMIREZ PIÑA

ASUNTO:	Radicación No.	06 12 7403
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	Nº 0 8 2 4 9

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

Documentos estudiados:

Descripción:	Folios 32 a 41 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 140 a 141 como fue modificado el 16.03.2010.
Prioridad:	FR 05.13006 (21.12.2005)

Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "Nueva asociación de un inhibidor de la corriente sinusual if y de un inhibidor de la enzima de conversión y las composiciones farmacéuticas que la contienen"

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de un tratamiento alternativo para el tratamiento de la hipertensión arterial"

Solución: "Proporcionar tratamientos que contienen la asociación de un inhibidor selectivo y de un agente inhibidor de la enzima de angiotensina"

IPC: A61K 31/55

Se acepta el nuevo capitulo para su estudio.

Análisis de la solicitud de patente:

Concisión, Claridad y Soporte en la descripción:

Las nuevas reivindicaciones 1 y 7 dicen: "Composición que consta de un inhibidor de corriente if de nodo sinusal selectivo y específico y de un agente que inhibe de la enzima de conversión de la angiotensina", y "Composiciones farmacéuticas cuyo un ingrediente activo es un inhibidor de corriente If de nodo sinusal selectivo y específico en asociación con un agente que inhibe la enzima

convertidora de angiotensina, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, por si solas o en combinación con uno o mas excipientes farmacéuticamente aceptables.", respectivamente; anota este despacho que de la forma en que se han redactado esta reivindicación, no existe limitación alguna de ninguno de los dos grupos de activos que se incluyen dentro de esta reclamación.

De este modo, para el experto, el alcance de la reivindicación 1 resultaría muy amplio y de hecho no exista soporte en la descripción para cada una de las posibles combinaciones incluidas en la reclamación 1, ya que solamente se muestran realizaciones de la invención donde los activos son ivabradina, perindopril, sal de terc-butamina, o sal de arginina.

Es pues necesario que el solicitante defina concisamente los componentes que pueden estar incluidos dentro de la composición en la dicha reivindicación. Además, se objeta que las composiciones se deben caracterizar por sus componentes y las cantidades que hacen parte de las mismas, dado que la nueva reivindicación 1 tal y como fue presentada no permite encontrar dichas características técnicas esenciales no se puede considerar como clara.

Por otro lado, en relación a la reivindicación 9, que reclama: "Composiciones farmacéuticas conformes a alguna de las reivindicaciones 7 y 8 para usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.", y a la reivindicación 10, que reclama: "Asociación conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 6 en la obtención de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión arterial.", al respecto este Despacho anota que estas no definen la materia inequívocamente por características técnicas sino por la forma en la cual estas van a ser empleadas.

Se considera que deben ser retiradas del capítulo.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 2005.12.21 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2004/0242565	<i>Medicinal composition for prevention of or treatment for cerebrovascular disorder and cardiopathy</i>	Dec. 02, 2004
D3	Artículo	<i>Pulse Pressure, Heart Rate, and Drug Treatment of hypertension</i>	2004

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: "Composición que consta de un inhibidor de corriente if de nodo sinusal selectivo y específico y de un agente que inhibe de la enzima de conversión de la angiotensina",

D1 presenta una composición para tratar trastornos cerebrovasculares y enfermedad cardíaca (p.1, resumen; párr. 1), la cual incluye un compuesto A y al

menos un activo mas del grupo de antihipertensivos y antianginosos (párr. 2) que contiene grupo de fármacos antihipertensivos y diuréticos; dentro de los ejemplos de los fármacos antihipertensivos D1 revela inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como el perindopril (párr. 52) e incluye agentes antianginosos como la ivabradina (párr. 53).

La diferencia entre las dos invenciones es que D1 presenta la combinación entre los dos activos en presencia de un tercer activo no relevante para la presente solicitud.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es proporcionar composiciones que contienen la combinación inhibidor de corriente if de nodo sinusal selectivo y específico y de un agente que inhibe de la enzima de conversión de la angiotensina.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de una composición alternativa para tratar la hipertensión arterial.

D3 revela los resultados de una revisión hecha en torno a la hipertensión; muestra que la presión del pulso (PP) – la cual es una variable importante del riesgo cardiovascular y del riesgo de hipertensión - es mantenida baja con los diuréticos que se manejan en el estado del arte(p.190; resumen); en un aparte revela que la PP se puede mantener baja por medio de un agente bradicárdico como Ivabridine (p.192; párr. Pulse and Pressure and Heart Rate; [ref. 42]) y por otro lado, muestra que en pacientes con hipertensión el tratamiento con IECA reduce la PP de una manera efectiva(p.192; párr. Pulse Pressure and Heart Rate).

A partir de lo anterior y para resolver el problema planteado, el experto habría sido motivado por D1 y D3 para asociar de perindopil e ivabridina en una composición del tipo acá mencionado. Se anota que no hay datos en la descripción que demuestren un efecto sinérgico o mejorado obtenido por medio del uso de la composición acá reclamada.

Se concluye que las reivindicaciones 1 y 10 y sus dependientes carecen de nivel inventivo.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito afectado
D1	US 2004/0242565	1-10	Nivel inventivo
D2	Artículo	1-10	Nivel inventivo

Respuestas a los argumentos del solicitante

El Señor solicitante dice: "...Ante ello se resalta el hecho de que la materia de las reivindicaciones 1 a 6 se relaciona con una asociación propiamente dicha y no con el uso de una asociación."

153
X52

Este Despacho ha procedido a evaluar el nuevo capítulo reivindicatorio, se considera que la objeción ha sido superada.

En cuanto al nivel inventivo el solicitante expresa: *"...el hecho de que tanto el perindopril como la ivabradina se divulguen en la referencia, que D1 clasifique específicamente un número de componentes representativos (b) por actividad terapéutica, y que D1 no clasifique al perindopril ni a la ivabradina como integrantes de la misma clase terapéutica demuestra de hecho que esas sustancias no son consideradas útiles para el mismo fin por aquellos capacitados en la técnica."*

En efecto, D1 revela una cantidad amplia de medicamentos que - indistintamente de su actividad - pueden ser incorporados a una misma composición para ser usados convenientemente para ciertas patologías; ante este hecho es de importancia resaltar que D1 sugiere el uso de perindopril e ivabradina en una misma composición y la inclusión de los activos mencionados para su uso en el tratamiento de patologías relacionados con la hipertensión como las enfermedades cerebrovasculares o las cardíacas.

Dice el solicitante en relación a D1: *"D1 divulga únicamente a la ivabradina y el perindopril como ejemplos (entre otros numerosos ejemplos de compuestos que pertenecen a diversas clases de medicamentos) de compuestos que pueden combinarse con el compuesto del componente (a). Por consiguiente, no se sugiere en lo divulgado en D1 que se escoja y elija de entre las diversas alternativas relacionadas en diversas clases terapéuticas a fin de que el componente (b) conduzca a las combinaciones aquí reivindicadas que, en todo caso, no comprenden el componente (a)."*

En efecto, como dice el solicitante, la presente solicitud no incluye el compuesto (a) de D1; sin embargo, D1 muestra que ya en el arte se contemplaba la combinación de estos dos compuestos bajo una misma composición para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipertensión.

En cuanto a D2 el solicitante dice: *"...D2 no clasifica al perindopril y a la ivabradina como integrantes de la misma clase terapéutica."*

El hombre capacitado en la técnica no resultaría alentado por D2 a asociar el perindopril con la ivabradina y a usar esa combinación en el tratamiento de la hipertensión.

En segundo lugar, D2 no sugiere que la persona capacitada en la técnica elija y escoja al perindopril y la ivabradina de entre aproximadamente cien clases terapéuticas."

En respuesta a este punto, el solicitante afirma que D2 revela un solo ingrediente activo, sin embargo, este muestra una forma farmacéutica y sugiere al experto encontrar la mejor forma de realización de dicha invención con un activo o una mezcla de los allí mencionados.

En su ejemplo D, revela una mezcla entre dos activos que ya habían sido mencionados en la descripción de la invención (p.25, pár.488), lo cual sugiere mezclas entre los activos.

Dado que la descripción hace referencia individualmente a la ivabradina y el perindopril, y que el ejemplo D, se refiere a las combinaciones entre activos, el experto habría podido llegar a combinaciones como las acá presentadas.

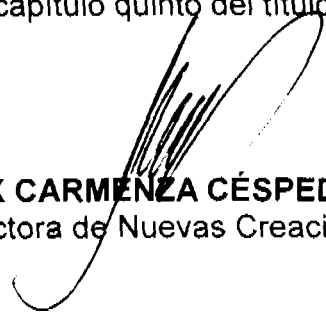
En cuanto a la combinación de D1 y D2 el solicitante dice: "...no existe motivación para combinar referencias de D1 y D2 y que de la divulgación combinada de D1 y D2 no resultaría obvia la asociación presente. Por tanto, la materia de la presente solicitud de patente es inventiva a la luz de D1 y D2."

Referente a los argumentos sentados por el solicitante al respecto de la combinación de las enseñanzas y sugerencias de D1 y D2, este Despacho considera que el experto habría sido sugerido por D1 a la combinación entre la ivabradina y el perindopril para el tratamiento de patologías relacionadas con la hipertensión arterial, así mismo, D2 había anticipado el hecho de combinar dos activos bajo la misma matriz como la ivabradina y el perindopril.

De esta forma D1 y D2 anticipaban información para que el experto pudiera obtener una composición alternativa para el tratamiento de la hipertensión.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ **15 JUL. 2010**

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 1011	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------