

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-238680-00000-0000

Fecha: 2013-10-08 14:28:20
Tra. 11 PATENTE I/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 35

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
ANTIHIPERTENSIVA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/41

71. SOLICITANTE: BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO: Seoul, Korea

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	radicación
	 No. 13-238680- -00000-0000 Fecha: 2013-10-08 14:28:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 35	

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/KR2011/005754	Fecha 08 de Agosto de 2011
	Publicación Internacional No.	WO 2012/141385 A1	Fecha 18 de Octubre de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	<u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA</u>		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/41		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: 66-21, Wonnam-dong, Jongno-gu, No. TELÉFONO:		
	CIUDAD: Seoul 110-750, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Korea		
	PAÍS DE RESIDENCIA: Korea		
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
	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
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO
	PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Korea	KR	10-2011-0033856
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/04/12

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 13-099847 // 13-101201	Fecha 03/10/2013 08/10/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 26		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 14		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.	
		18.	

ANEXO INVENTORES

- 1.) **KIM, Seung Ho**
(2, Wayin House, 102-7, Itaewon-dong Yongsan-gu Seoul 140-200, Korea);
- 2.) **KIM, Ji Han**
(990-59, Daerim 2-dong Yeongdeungpo-gu Seoul 150-823, Korea);
- 3.) **YU, Kyung Sang**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 4.) **JANG, In Jin**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 5.) **SHIN, Sang Goo**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 6.) **YOON, Seo Hyun**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 7.) **CHO, Joo Youn**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 8.) **KIM, Tae Eun**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 9.) **YI, So Jeong**
(Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Seoul National University College of Medicine and Hospital 101 Daehangno, Jongno-gu Seoul 110-744, Korea);
- 10.) **PAIK, Soo Heui**
(1403-804, Greenville Jugong Apt., 14 Danji, Choji-dong, Danwon-gu Ansan-si Gyeonggi-do 425-876, Korea).
- 11.) **CHI, Yong Ha**
(Hyangrin Dongsan, Dongbaek-dong, Giheung-gu Yongin-si Gyeonggi-do 446-911, Korea);
- 12.) **LEE, Joo Han**
(763-14, Ahyeon-dong Mapo-gu Seoul 121-010, Korea);
- 13.) **NAM, Kyung Wan**
(353-306, Toigye Apt., 875, Geumjeong-dong Gunpo-si Gyeonggi-do 435-050, Korea);
- 14.) **KIM, Je Hak**
(104-1002, Hyundai Home Town, 576-7, Bisan-dong, Dongan-gu Anyang-si Gyeonggi-do 431-050, Korea).

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTIHIPERTENSIVA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una
5 composición farmacéutica antihipertensiva.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hipertensión es una de las enfermedades
cardiovasculares más comunes. Típicamente, se diagnostica a
10 una persona con hipertensión cuando su presión sanguínea está
en una variación de 140/90 mmHg. Recientemente, ha aumentado
rápidamente la incidencia de enfermedades relacionadas con el
estilo de vida tales como la hipertensión.

Ya que la hipertensión puede dar por resultado en
15 la aparición de enfermedades cardíacas agudas o infarto del
miocardio, existe una necesidad continua por el desarrollo de
un agente antihipertensivo más efectivo.

De acuerdo con diversos ensayos clínicos de agentes
antihipertensivos, se encontró que la disminución de la
20 presión sanguínea de pacientes con hipertensión conduce a una
disminución en la mortalidad y morbilidad de enfermedades
cardíacas o infarto de miocardio (Collins R, Peto R, MacMahon
S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N,
Taylor JO, Hennekens CH, Lancet 1990, 335(8693):827-
25 38). Aunque se han utilizado y administrado una variedad de
fármacos con el fin de tratar esta condición clínica, no
siempre es satisfactorio un control adecuado de la presión
sanguínea (Waeber B, Brunner HR, Am. J. Hypertens 1997.10(7

Pt 2):131S-137S).

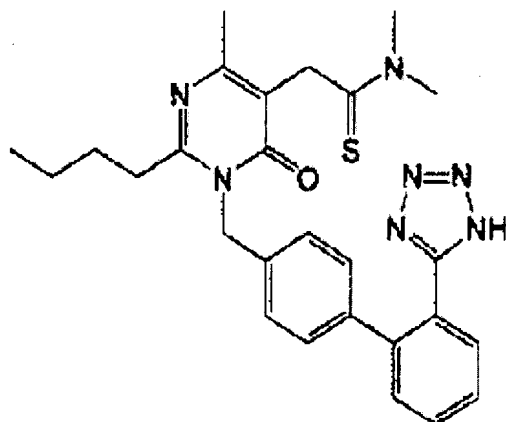
Entre los diversos modos de administración aplicables de fármacos antihipertensivos, una preparación de combinación o una terapia de combinación de fármacos es un
5 método para alcanzar resultados terapéuticos deseados.

Por otro lado, la selección arbitraria de diversas clases de agentes antihipertensivos para la aplicación de fármacos para una prescripción de terapia de combinación no siempre proporciona la ayuda para alcanzar un nivel deseado
10 de la presión sanguínea en un mamífero con hipertensión, incluyendo un ser humano (MacGregor GA, Markandu ND, Banks RA, Bayliss J. Roulston JE, JonesJC, Br Med J (Clin Res Ed), 284 (6317):693-6).

Para este fin, existe una necesidad obvia por el
15 desarrollo adicional de métodos terapéuticos, preparaciones de combinación y composiciones farmacéuticas contra la hipertensión.

Fimasartan, que se define químicamente como 2-n-butyl-5-dimetilaminotiocarbonilmetil-6-metil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4(3H)-ona y tiene
20 la siguiente fórmula estructural, es un agente antihipertensivo de la clase de bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB-II) y actualmente ha sido aprobado como un producto farmacéutico con la marca comercial de KANARB.

25 [Fimasartan]



De acuerdo con la prueba clínica aleatoriadoble
ciego conducida para la comparación de los efectos
antihipertensivos en pacientes con hipertensión esencial leve
a moderada, a una dosificación de 60 mg hasta 120 mg de
fármacos entre Fimasartanpotásico y Losartán, que es un
compuesto representativo de la clase del ARB, se demostró que
los efectos antihipertensivos en los términos de cambios en
la presión sanguínea diastólica (DBP) en la posición sentada
en la semana 12 de la administración del fármaco fueron
respectivamente -11.26 ± 7.53 mmHg para el grupo tratado con
Fimasartan y -8.56 ± 7.72 mmHg para el grupo tratado con
Losartán, con relación a una línea de referencia, mostrando
así que los efectos antihipertensivos después de la
administración durante 12 ó 24 semanas fueron mayores en
Fimasartan que Losartán (un estudio clínico aleatorio, de
titulación de dosis de comparación del grupo paralelo, doble
ciego, controlado con Losartán para evaluar la eficacia
antihipertensiva y seguridad de Fimasartan (BR-A-657·K) 60 mg
~ 120 mg en pacientes con hipertensión esencial leve a
moderada (Fase III)).

Amlodipina es un bloqueador del canal de calcio (CCB), y bloquea una afluencia de iones de calcio hacia las membranas celulares de músculos lisos vasculares cardíacos y periféricos, y por lo tanto relaja directamente los músculos
5 lisos vasculares para exhibir efectos antihipertensivos. Aunque no se ha entendido totalmente el mecanismo de acción mediante el cual Amlodipina mitiga la angina de pecho, se encontró que los siguientes dos mecanismos de acción funcionan para aliviar síntomas
10 isquémicos.

En primer lugar, Amlodipina dilata las arterias periféricas para disminuir la resistencia periférica total (pos-carga), conduciendo así a una función cardíaca disminuida, y estabiliza una frecuencia cardíaca para
15 disminuir el consumo de energía cardíaca y la demanda de oxígeno.

En segundo lugar, se cree que Amlodipina dilata las arterias coronarias principales y otras arteriolas coronarias de lesiones isquémicas y regiones normales. Esta
20 vasodilatación desempeña una función para aumentar el suministro de oxígeno a las lesiones isquémicas del miocardio de pacientes con convulsión de la arteria coronaria.

Aunque una investigación activa para el tratamiento de la hipertensión se ha enfocado recientemente en una
25 preparación de combinación de Amlodipina, que es un bloqueador del canal de calcio, con un compuesto que pertenece a la clase de ARB, esta preparación de combinación

puede presentar problemas adicionales en algunos casos, tales como provocar una interacción fármaco a fármaco y efectos secundarios adversos aumentados de fármacos individuales.

Para este fin, los inventores de la presente
5 invención han reconocido los problemas de las preparaciones de combinación simple de Amlodipinay los compuestos de la clase de ARB y condujeron una variedad de estudios extensivos e intensivos para enfrentar los problemas anteriores.

Como resultado la presente invención se ha
10 completado.

Técnica relacionada

1. KR 1989-0011854 A 1989.08.22.,
2. WO 00/16773 1999.09.08.,
- 15 3. KR 2001-0013626 A 2001.02.26.,
4. KR 2001-0079517 A 2001.08.22.,
5. KR 2001-0090193 A 2001.10.18
6. KR 2004-0032639 2004.04.17.,
7. KR 2010-0048137 2010.05.11.,
- 20 8. Yoo SD et. al., Simultaneousdetermination of fimasartan, a novel antihypertensiveagent, and its active metabolite in rat plasma byliquidchromatography-tandemmassspectrometry, BiomedChromatogr. 2011 Jan. 26. doi:10.1002/bmc. 1592. Epubahead of print.
- 25 9. YuKS, et al., Effect of multiple doses of fimasartan, anangiotensin II receptor antagonist, onthesteady-statepharmacokinetics of digoxin in

healthyvolunteers. Int J ClinPharmacolTher. 2011 May;
49(5):321-7.

10. YuKS et al., TheEffect of
theNewlyDevelopedAngiotensin Receptor II
5 AntagonistFimasartanonthePharmacokinetics of Atorvastatin in
relationtoOATP1B1 in HealthyMaleVolunteers. J
CardiovascPharmacol. 2011 Jul.14. Epubahead of print.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 Problema técnico

Por lo tanto, la presente invención se destina a
proporcionar una composición farmacéutica antihipertensiva
que es efectiva no sólo para la prevención, alivio y
tratamiento de la hipertensión, sino que también para la
15 prevención, alivio o tratamiento de las complicaciones de la
hipertensión y/o hiperlipidemia.

Solución al problema

La presente invención proporciona una composición
20 farmacéutica antihipertensiva que contiene Fimasartan, una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del
mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor
de angiotensina II, y Amlodipina, un isómero dela misma, una
sal farmacéuticamente aceptable dela misma, o un solvato dela
25 misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de
calcio.

En la presente invención, Fimasartan, una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo pueden ser cristalinos o amorfos. Las formas cristalinas y/o amorfas de los mismos también quedan dentro del alcance de la presente invención.

5 En la presente invención, Amlodipina, un isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma pueden ser cristalinos o amorfos. Las formas cristalinas y/o amorfas de los mismos también quedan dentro del alcance de la presente
10 invención.

 En el sentido en el que se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un metal, que se haya utilizado convencionalmente en la preparación de
15 los productos farmacéuticos por fabricantes farmacéuticos. Los ejemplos del ácido inorgánico incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Los ejemplos del ácido orgánico incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico,
20 ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico (besilato), ácido maleico, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-
morfolinetansulfónico, ácido canforsulfónico (camsilato),
25 ácido 4-nitrobencensulfónico, ácido hidroxio-sulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico y ácido adípico (adipato).

Los ejemplos del metal incluyen sodio, potasio, calcio y magnesio.

En la presente invención, el bloqueador del receptor de angiotensina II de preferencia es una sal potásica de Fimasartan, clorhidrato, sal de calcio, sulfato, 5 adipato, camsilato o besilato, y de mayor preferencia una sal potásica de Fimasartan o un trihidratopotásico de Fimasartan. Estos materiales están disponibles comercialmente o de otra manera se pueden preparar utilizando un método conocido (por ejemplo, véanse las patentes coreanas Nos. 10 0354654 y 0521980).

En la presente invención, el bloqueador del canal de calcio de preferencia es un besilato de Amlodipina, sulfato, camsilato, clorhidrato, sal potásica, sal de calcio 15 o adipato, y de mayor preferencia besilato de amlodipina. Estos materiales están disponibles comercialmente o de otra manera se pueden preparar utilizando un método conocido (por ejemplo, véase la patente de los Estados Unidos No. 4572909).

En la presente invención, el solvente en el "solvato" se refiere a un solvente orgánico común que se haya 20 utilizado en la preparación de compuestos orgánicos. Los ejemplos del solvente incluyen, de manera enunciativa, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2- 25 butanol, 1-acetato, acetona, ácido acético, anisol, tetrahidrofurano, metilacetato, etilacetato, propilacetato, isopropilacetato, isobutilacetato, n-butilacetato,

dimetilsulfóxido, pentano, y heptano.

En la presente invención, el contenido de "hidrato" y "solvato" puede estar en una variación de 0.25 hasta 10 moles con relación a 1 mol de Fimasartan o amlodipina, por ejemplo, 0.5 moles, 1 mol, 1.5 moles, 2 moles, 2.5 moles, 3 moles o 5 moles, aunque la presente invención no se limita a los mismos.

La composición de la presente invención puede contener un bloqueador del receptor de angiotensina II en una cantidad de 0.5 hasta 240 mg, de preferencia 50 hasta 180 mg, y de mayor preferencia 60 hasta 120 mg.

Además, la composición de la presente invención puede contener un bloqueador del canal de calcio en una cantidad de 0.1 hasta 20 mg, de preferencia 5 hasta 15 mg, y de mayor preferencia 5 hasta 10 mg.

Por otro lado, se sabe que una dosificación alta convencional (es decir, una dosificación/administración alta farmacéuticamente aceptable) de estos fármacos contenidos en una composición farmacéutica es un máximo de 240 mg o menos para Fimasartan y un máximo de 20 mg o menos para Amlodipina, para un adulto normal que pese 60 kg.

A todo lo largo de la especificación, a menos que se indique específicamente de otra manera, el término "composición farmacéutica" pretende cubrir en general no sólo una forma de dosificación individual que se toma o administra en una sola dosificación, tal como una tableta, cápsula o inyección, sino que también las formas de dosificación plural

que se administran en dos o más dosis divididas. Por ejemplo, el término "composición farmacéutica que contiene Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y Amlodipina, un isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de calcio", se interpreta para designar no sólo una forma de dosificación individual que contenga estos dos ingredientes activos en conjunto, aunque también dos formas de dosificación en lascuales cada una contenga un ingrediente activo. Es decir, cuando estas dos formas de dosificación se administren simultáneamente o se administren consecutivamente a intervalos regulares y por lo tanto las cantidades efectivas de los dos ingredientes activos contenidos en cada una de estas formas de dosificación coexistan *in vivo* para provocar efectos sinérgicos, estas dos formas de dosificación también quedan dentro del alcance de la "composición farmacéutica que contiene Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y Amlodipina, un isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de calcio".

La composición de la presente invención puede contener además uno o más portadores farmacéuticamente

aceptables, junto con los ingredientes mencionados anteriormente, que se formularán en una variedad de formas de dosificación para aplicaciones deseadas. Los ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable incluyen, solución
5 salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina fisiológica tamponada, solución de dextrosa, solución maltodextrina, glicerol y etanol. Estos materiales se pueden utilizar solos o en cualquier combinación de los mismos. Si es necesario, se pueden agregar otros aditivos convencionales
10 tales como antioxidantes, soluciones tampón y agentes bacteriostáticos.

Además, también se pueden agregar diluyentes, dispersantes, tensioactivos, aglutinantes y lubricantes, para preparar formulaciones inyectables tales como soluciones
15 acuosas, suspensiones y emulsiones, o formulaciones orales tales como píldoras, cápsulas, gránulos y tabletas. Además, de preferencia el agente se puede formular en una forma de dosificación deseada, dependiendo de las enfermedades que serán tratadas y los ingredientes, utilizando cualquier
20 método adecuado conocido en la técnica, o el método como se describe en "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA."

La composición de la presente invención se puede administrar por rutas orales o rutas parenterales (por
25 ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, o localmente), dependiendo de las aplicaciones deseadas. La dosificación de la composición puede variar dependiendo del

peso, edad, género, estado de salud y hábitos dietéticos de los pacientes, los tiempos y rutas de administración, las velocidades de excreción, y la gravedad de la enfermedad. La composición de la presente invención se puede administrar una o varias veces al día.

La composición de la presente invención puede ser una formulación inyectable tal como una solución acuosa, suspensión o emulsión, o una formulación oral, tal como, píldora, cápsula, gránulo o tableta o en la forma de un kit. De preferencia es una forma de dosificación oral y de mayor preferencia es una tableta individual.

Además, la composición de la presente invención, debido a que tiene un efecto antihipertensivo mejorado, se puede utilizar para la prevención, alivio o tratamiento de la hipertensión, deficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, deficiencia renal por hipertensión, apoplejía cerebral o arteriosclerosis.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención, alivio o tratamiento de la hipertensión, deficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, deficiencia renal por hipertensión, apoplejía cerebral o arteriosclerosis, que contiene Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y Amlodipina, un

isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de calcio.

Además, la presente invención proporciona un método
5 para la prevención, alivio o tratamiento de la hipertensión, deficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, deficiencia renal por hipertensión, apoplejía cerebral o la arteriosclerosis, que incluye administrar una
10 composición que contiene una cantidad efectiva de Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y una cantidad efectiva de Amlodipina, un isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela
15 misma, un solvato dela misma o un hidrato dela mismacomoun bloqueador del canal de calcio a un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite de los mismos.

La presente invención proporciona un método para prevenir o tratar una hipertensión, que comprende administrar
20 la composición farmacéutica antihipertensiva de la presente invención a un mamífero, incluyendo un ser humano.

En el método para prevenir o tratar una hipertensión de la presente invención, la composición farmacéutica antihipertensiva consta de Fimasartan, una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y Amlodipina, un isómero de la misma, una

sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de calcio.

En el método para prevenir o tratar una hipertensión de la presente invención, el tipo o contenido de cada uno de los bloqueador del receptor de angiotensina II y el bloqueador del canal de calcio es igual al descrito anteriormente con relación a la composición farmacéutica antihipertensiva de la presente invención.

En el método para prevenir o tratar una hipertensión de la presente invención, el bloqueador del receptor de angiotensina II de preferencia es una sal potásica de Fimasartan, un clorhidrato, sal de calcio, sulfato, adipato, camsilato o besilato y de mayor preferencia es una sal potásica de Fimasartan.

En el método para prevenir o tratar una hipertensión de la presente invención, el bloqueador del canal de calcio de preferencia es un besilato de amlodipina.

En el método para prevenir o tratar una hipertensión de la presente invención, el contenido del bloqueador del receptor de angiotensina II de preferencia está en la variación de 0.5 hasta 240 mg, y el contenido del bloqueador del canal de calcio está en la variación de 0.1 hasta 20 mg.

Además, la presente invención proporciona el uso de una composición que contenga una cantidad efectiva de Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un

solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II, y una cantidad efectiva de Amlodipina, un isómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un solvato dela misma o un hidrato
5 dela misma como un bloqueador del canal de calcio, para fabricar una preparación farmacéutica para la prevención, alivio o tratamiento de la hipertensión, deficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica,
10 deficiencia renal por hipertensión, apoplejía cerebral o la arteriosclerosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Efectos ventajosos de la invención

15 La composición de la presente invención exhibe un mayor efecto antihipertensivo mejorado que la suma simple de valores anti-hipertensiónde las mismas dosificaciones de los ingredientes activos individuales. Por consiguiente, la composición de la presente invención permite el uso de
20 ingredientes activos individuales a un contenido o dosificación menor que el del uso separado para los mismos, y de esta forma puede proporcionar un tratamiento o prevención más efectivos de la hipertensión o lo semejante, mientras que se reduzcan los efectos secundarios adversos debido a una
25 sobredosis de los ingredientes activos individuales.

Modo para la invención

Ahora, la presente invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no se deben interpretar como
5 limitantes del alcance y espíritu de la presente invención.

Ejemplo Experimental: Efectos antihipertensivos de la composición inventiva

Este estudio pretende examinar la acción
10 antihipertensiva de fármacos individuales. Para este fin, fármacos de prueba, es decir, trihidrato potásico de Fimasartan, sal potásica de Losartán, Valsartán, besilatode Amlodipina, una combinación de trihidratopotásico de Fimasartan con besilato de Amlodipina, una combinación de sal
15 potásica de Losartán con besilato de Amlodipina, y una combinación de Valsartán con besilatode Amlodipina se administraron repetida y oralmente durante 4 semanas a ratas con hipertensión esencial. Los cambios en la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y peso corporal de los
20 animales se midieron para investigar la acción antihipertensiva mediante la administración a largo plazo de fármacos individuales, confirmar el grado de mantenimiento de la presión sanguínea efectiva y estable, y examinar la diferencia entre la administración individual y la
25 administración combinada de fármacos. De esta forma, se comparó la acción antihipertensiva y se evaluó entre los fármacos individuales.

(1) Material y método de prueba**① Animales de experimentales**

Ratas espontáneamente hipertensas (SHR) machos de 8
5 semanas de edad, que pesaron 230-250 g, se adquirieron de
Charles RiverJapan (CRJ). Los animales se utilizaron en la
prueba, después de someterlos a un periodo de aclimatación
hasta que los animales tuvieron 18 a 19 semanas de edad (340
y 380 g) hasta alcanzar una presión sanguínea media de 160
10 hasta 170 mmHg. Los animales con una buena condición se
seleccionaron mediante una observación minuciosa durante el
período de aclimatación antes de la prueba, y se dividieron en
grupos de prueba individuales, consistiendo cada uno de 8
animales ($n = 8$). Sólo los animales seleccionados, de los
15 cuales se confirmó un aumento en la presión sanguínea
utilizando un sistema de monitoreo de presión sanguínea no
invasiva (CODA-6), se asignaron al grupo de prueba. A través
de la medición de la presión sanguínea SHR antes de la
aplicación de la prueba principal, las SHR individuales que
20 tuvieron una presión sanguínea fuera de la variación de
presión sanguínea (individuos que exhibieron una presión
sanguínea media por debajo de 140 mmHg o por encima de 220
mmHg, según se midió) de las SHR normales se excluyeron de la
prueba.

25 **② Establecimiento de grupos tratados con el fármaco y
método de administración**

Una dosis adecuada capaz de exhibir un efecto

antihipertensivo significativo a través de una prueba básica y una prueba preliminar se tomó como una dosificación final de fármacos administrados a ratas experimentales en esta prueba. En la prueba preliminar se establecieron

5 dosificaciones bajas, medias y altas de los fármacos de acuerdo con fármacos individuales. Luego, con base en los resultados de la prueba, una dosificación capaz de alcanzar una disminución significativa de una presión sanguínea desde la presión sanguínea de ratas hipertensas antes de la

10 administración de los fármacos a una variación de 20 hasta 50 mmHg después de la administración de los fármacos (una dosificación correspondiente a 20 hasta 25% de una dosificación clínica usual) se tomó como una dosificación óptima del único grupo de administración. Por otro lado, con

15 base en los resultados de revisión a partir de la bibliografía, se estableció una dosificación capaz de mostrar una acción antihipertensiva estable sin provocar toxicidad en la administración durante 4 semanas para el grupo al que se le administró la preparación de combinación. Todas las

20 dosificaciones se refieren a aquellas utilizadas en la prueba ya realizada. Las dosificaciones y los grupos a los que se les administró el fármaco utilizados en la prueba principal final, son como sigue.

Como un compuesto de ARB, la sal potásica de

25 Losartán, Valsartán y trihidratopotásico de Fimasartán se adquirieron respectivamente y se utilizaron de Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. 10 mg/kg de sal potásica de

Losartán se tomó como un grupo L y 10 mg/kg de Valsartán se tomó como un grupo V. Con respecto al trihidratopotásico de Fimasartan, 3 mg/kg se tomó como un grupo F1, y 10 mg/kg se tomó como un grupo F2.

5 Como un bloqueador del canal de calcio, se utilizó besilato de Amlodipina (de fabricación casera mediante el método descrito en la patente de los Estados Unidos No. 4,572,909). 0.5 mg/kg de besilato de Amlodipinase tomó como un grupo 1A, y una dosificación de 1.6 mg/kg se tomó como un grupo A2. Los materiales de prueba y los fármacos comparativos cada uno se suspendieron en 0.5% de sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sigma) antes de la utilización. Como un grupo control, se administró 0.5% de CMC solo.

15 ③ Método de prueba

- **Administración:** Al llevar a cabo la administración, la preparación del fármaco se calentó a una temperatura adecuada de 35°C en un baño de agua, seguido por la administración oral forzada de 5 ml/kg vía una sonda estomacal.

- **Medición de la presión sanguínea:** La presión sanguínea de las ratas se midió como sigue. Las ratas se restringieron y colocaron en un dispositivo de calentamiento que luego se calentó a una temperatura de aproximadamente 40°C (con base en la temperatura de 37°C en una jaula de contención) durante 13 minutos, de tal forma que se abultaron los recipientes con sangre de la cola, y se midió la presión

sanguínea de las ratas utilizando un equipo CODA-6 que monitorea una presión sanguínea por medio del software en el cuerpo principal a través de un par de brazaletes unidos a la cola. El método no invasivo para medir la presión sanguínea vía CODA-6 (Kent Scientific Corporation) permite una prueba de medición de la presión sanguínea a largo plazo que debe implicar la administración repetida de los materiales de prueba, lo cual no es viable con un método directo para medir la presión sanguínea a través de canulación arterial, tal como el fisiógrafo utilizado convencionalmente o laboratorio mecánico. Para confirmar un patrón de desaparición en respuesta a las dosificaciones de fármacos mediante una administración repetida de 4 semanas y un grado de recuperación a la presión sanguínea inicial, la presión sanguínea se midió una vez al día durante 1 semana después de que se completó la administración final.

Se confirmaron cambios en la presión sanguínea con el enfoque o cambios en la presión arterial media (MAP), y se utilizaron los cambios en la presión sanguínea diastólica y sistólica, la frecuencia cardíaca, y el peso corporal como referencias para otros cambios en los resultados experimentales.

(2) Procesamiento de resultados y análisis estadísticos

Los análisis estadísticos de los valores de medición obtenidos en este experimento se llevaron a cabo utilizando un programa estadístico SPSS. Para los puntos

donde se observó un valor F significativo en ANOVA unidireccional, la comparación se realizó a niveles significativos de $P < 0.001$, 0.01 y 0.05 entre el grupo control y los grupos experimentales con una dosificación
5 diferente de fármacos.

En la prueba de eficacia con la administración repetida durante 4 semanas, todos los grupos incluyendo el grupo control exhibieron un ligero aumento en el peso corporal. El peso corporal tendió a disminuir en la primera
10 etapa de la prueba, aunque el mantenimiento del peso corporal se confirmó después de la etapa media de la prueba. Se cree que esto será un síntoma resultante de la exposición a estrés durante la medición indirecta de la presión sanguínea, tal como el calentamiento y la contención, sin efectos directos
15 debidos a los fármacos.

Con base en los resultados medidos, en la Tabla 1 más adelante se proporcionan los resultados, tipos y dosificaciones de los fármacos administrados a los grupos individuales, a los que se les administró el fármaco, junto
20 con los valores antihipertensivos obtenidos en los grupos individuales a los que se les administró el fármaco, es decir, el grado antihipertensivo durante 4 semanas en respuesta a la administración del fármaco, según se calculó con base en la presión sanguínea antes de la administración
25 de los fármacos.

TABLA 1

Grado antihipertensivo (mmHg) con la administración durante 4 semanas consecutivas de fármacos, en comparación con la presión sanguínea antes de la administración			
5	Grupos a los que se les administró el fármaco (tipos y dosificaciones de fármacos)	Media	Error estándar
	Ejemplo 1 (F1 + A1)	-55	2.255
	Ejemplo 2 (F2 + A2)	-75	2.536
	Ejemplo Comparativo 1 (F1)	-35	1.375
	Ejemplo Comparativo 2 (F2)	-50	2.135
	Ejemplo Comparativo 3 (L)	-20	1.256
10	Ejemplo Comparativo 4 (V)	-32	2.862
	Ejemplo comparativo 5 A1)	-13	1.105
	Ejemplo Comparativo 6 (A2)	-20	1.325
	Ejemplo Comparativo 7 (L + A2)	-32	2.268
	Ejemplo Comparativo 8 (V + A2)	-46	2.675

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, se puede observar que el Ejemplo Comparativo 1 exhibió un efecto antihipertensivo superior incluso con la administración de una dosificación menor que una dosificación clínica usual (dosificación clínica usual de trihidrato potásico de Fimasartan = 60 mg, dosificación clínica usual de sal potásica de Losartán = 50 mg, y dosificación clínica usual de Valsartán = 80 mg), en comparación con el Ejemplo Comparativo 3 y el Ejemplo Comparativo 4.

Además, los Ejemplos 1 y 2, con el uso de una preparación de combinación de Amlodipina y Fimasartan es decir la composición de la presente invención, exhibieron un efecto antihipertensivo mayor que una suma simple de los efectos antihipertensivos obtenidos cuando cada ingrediente

se administró solo. Por ejemplo, en comparación con un valor antihipertensivo de -13 mmHg para una administración única de 0.5 mg/kg de besilato de Amlodipina (Ejemplo Comparativo 5) y un valor antihipertensivo de -35 mmHg para una administración
5 única de 3 mg/kg de trihidrato potásico de Fimasartan (Ejemplo Comparativo 1), el Ejemplo 1 correspondiente a una preparación de comparación de ambos fármacos (besilato de Amlodipina y trihidrato potásico de Fimasartan) exhibieron un valor antihipertensivo de -55 mmHg, que corresponde a un
10 efecto antihipertensivo mejorado mayor que una suma simple de valores antihipertensivos de los dos fármacos. Este efecto es un valor numérico significativo incluso tomando en consideración un error estándar. Además, en comparación con un valor antihipertensivo de -20 mmHg para una administración
15 única de 1.6 mg/kg de besilato de Amlodipina (Ejemplo Comparativo 6) y un valor antihipertensivo de -50 mmHg para la administración única de 10 mg/kg de trihidrato potásico de Fimasartan (Comparativo Ejemplo 2), el Ejemplo 2 correspondiente a una preparación de combinación de ambos
20 fármacos exhibió un valor antihipertensivo de -75 mmHg, que corresponde a un efecto antihipertensivo mejorado mayor que una suma simple de valores antihipertensivos de los dos fármacos. Se confirma que este efecto será un efecto remarcable inesperado, en comparación con los resultados
25 anteriores (Ejemplos Comparativos 7 y 8) donde una preparación de combinación de otro compuesto de ARB y Amlodipina exhibió un valor antihipertensivo menor que una

suma simple de los valores antihipertensivos de los ingredientes individuales de la preparación de combinación.

Como se describió anteriormente, debido a que la composición de la presente invención exhibió un efecto antihipertensivo mayor que la suma de los efectos antihipertensivos obtenidos cuando cada ingrediente activo se administró solo (efecto sinérgico), el riesgo de efectos secundarios adversos debido a una sobredosis de los ingredientes activos individuales también se puede reducir en gran medida al disminuir adicionalmente el contenido de cada ingrediente activo, y se pueden resolver las inconveniencias asociadas con la medicación de pacientes con la realización de la terapia de combinación de los ingredientes activos individuales.

Ejemplo de Preparación: Preparación de la composición (tableta) de la presente invención

La composición de la presente invención se formuló en tabletas que contuvieron los ingredientes y contenidos de la misma según se describe en la Tabla 2 más adelante, cada uno de los mismos se expresa como Ejemplos de Preparación 1 a 4.

Ingredientes	Ejemplo de preparación 1 (mg/tableta)	Ejemplo de preparación 2 (mg/tableta)	Ejemplo de preparación 3 (mg/tableta)	Ejemplo de preparación 4 (mg/tableta)
hidrato potásico de Fimasartan	66.01	132.02	66.01	132.02
silato de Amlodipina	6.99	6.99	13.98	13.98
midón de maíz	46	98.99	39.01	92
lulosa microcristalina	16	32	16	32
ospovidona	10	20	10	20
droxipropilcelulosa	3.5	7	3.5	7
tearato de magnesio	1.5	3	1.5	3
so total/tableta (mg)	150	300	150	300

Preparación de tabletas

En una mezcladora de alta velocidad se colocaron trihidrato potásico de Fimasartan, besilato de Amlodipina, almidón de maíz, celulosa microcristalina y Crospovidona, seguidos por mezclado. Además, se mezclaron hidroxipropilcelulosa y agua purificada (cbp) para preparar una solución de aglutinación que luego se agregó a la mezcladora de alta velocidad donde se colocó el polvo premezclado, seguido por granulación. Los gránulos resultantes se deshidrataron en una deshidratadora. Los gránulos deshidratados se tamizaron a través de un tamiz No. 20 y se agregó a los mismos, estearato de magnesio. Seguido por mezclado para obtener una mezcla final. La mezcla final se comprimió en tabletas correspondientes a los Ejemplos de Preparación 1 a 4, utilizando una prensa giratoria para tabletas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica antihipertensiva, caracterizada porque comprende:

5 Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II; y

10 Amlodipina, un isómero dela misma, una sal farmacéuticamente aceptable dela misma, un solvato dela misma o un hidrato dela misma como un bloqueador del canal de calcio.

2. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque el bloqueador del receptor de angiotensina II es una sal potásica de Fimasartan, clorhidrato, sal de calcio, sulfato, adipato, camsilato o besilato.

3. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la
20 reivindicación 2, caracterizada porque el bloqueador del receptor de angiotensina II es una sal potásica de Fimasartan.

4. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la
25 reivindicación 1, caracterizada porque el bloqueador del receptor de angiotensina II es un trihidrato potásicoFimasartan.

5. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la
30 reivindicación 1, caracterizada porque el

bloqueador del canal de calcio es un besilato de Amlodipina, sulfato, camsilato, clorhidrato, sal de potasio, sal de calcio o adipato.

6. La composición farmacéutica
5 antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el bloqueador del canal de calcio es un besilato de Amlodipina.

7. La composición farmacéutica
10 antihipertensiva de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el contenido del bloqueador del receptor de angiotensina II está en la variación de 0.5 hasta 240 mg, y el contenido del bloqueador del canal de
15 calcio está en la variación de 0.1 hasta 20 mg.

8. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el contenido del bloqueador del receptor de angiotensina II está
20 en la variación de 50 hasta 180 mg.

9. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el contenido del bloqueador del receptor de angiotensina II está
25 en la variación de 60 hasta 120 mg.

10. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el contenido del bloqueador del canal de calcio está en la
30 variación de 5 hasta 15 mg.

11. La composición farmacéutica

antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido del bloqueador del canal de calcio está en la variación de 5 hasta 10 mg.

5 12. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.

10 13. La composición farmacéutica antihipertensiva de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la forma de dosificación es una tableta individual.

15 14. Una composición farmacéutica para la prevención, alivio o tratamiento de la hipertensión, deficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica isquémica, deficiencia renal por hipertensión, apoplejía
20 cerebral o arteriosclerosis, caracterizada porque comprende Fimasartan, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o un hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de angiotensina II; y Amlodipina, un isómero de la
25 misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un solvato de la misma o un hidrato de la misma como un bloqueador del canal de calcio.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una
composición farmacéutica antihipertensiva que
contiene Fimasartan, una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo, un solvato del mismo o un
hidrato del mismo como un bloqueador del receptor de
angiotensina II; y Amlodipina, un isómero de la
misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma, un solvato de la misma o un hidrato de la
10 misma como un bloqueador del canal de calcio.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2012 (18.10.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/141385 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/KR2011/005754

(22) International Filing Date:

8 August 2011 (08.08.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10-2011-0033856 12 April 2011 (12.04.2011) KR

(71) Applicant: BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD. [KR/KR]; 66-21, Wonnam-dong, Jongno-gu, Seoul 110-750 (KR).

(72) Inventors: KIM, Seung Ho; 2, Wayin House, 102-7, Itaewon-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-200 (KR). KIM, Ji Han; 990-59, Daerim 2-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-823 (KR). YU, Kyung Sang; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). JANG, In Jin; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). SHIN, Sang Goo; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). YOON, Seo Hyun; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). CHO, Joo Yoon; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). KIM, Tae Eun; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744 (KR). YI, So Jeong; Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744

(KR). PAIK, Soo Heui; 1403-804, Greenville Jugong Apt., 14 Danji, Choji-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-876 (KR). CHI, Yong Ha; 73-54, Hyan-grin Dongsan, Dongbaek-dong, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 446-911 (KR). LEE, Joo Han; 763-14, Ahyeon-dong, Mapo-gu, Seoul 121-010 (KR). NAM, Kyung Wan; 353-306, Toigye Apt., 875, Geumjeong-dong, Gunpo-si, Gyeonggi-do 435-050 (KR). KIM, Je Hak; 104-1002, Hyundai Home Town, 576-7, Bisan-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-050 (KR).

(74) Agent: AHN, So Young; Dr. Ahn International Patent Law Office, 10th Fl., Shinseung Bldg., 1676-1, Seocho-dong, Seocho-gu, Seoul 137-881 (KR).

(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, 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, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rule 4.17(v))

Published:

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

(54) Title: ANTIHYPERTENSIVE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention provides an antihypertensive pharmaceutical composition containing Fimasartan, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof or a hydrate thereof as an angiotensin II receptor blocker; and Amlodipine, an isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof or a hydrate thereof as a calcium channel blocker.

WO 2012/141385 A1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099847

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560783226	02/10/2013	71.325.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-238680- -00000-0000

Fecha: 2013-10-08 14:28:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 3 de 2013 - 16:51:34

34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 101201
		Bogotá D.C., Octubre 08 de 2013 - 10:37:57

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	101182	08/10/2013		7.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
=====				

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-238680-00000-0000
Fecha: 2013-10-08 14:28:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

35



No. 13-238680-00000-0000

Fecha: 2013-10-08 14:28:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI 00
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

PATENTE DE INVENCION ☐ MODEL

- ☐ 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 ☐