



No. 09-036252- -00003-0000

Fecha: 2010-08-19 15:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 28

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- ☒ Patente de Invención.
☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Diseño Industrial.
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.
☐ Marcas de Productos o Servicios.
- ☐ Marca Colectiva.
☐ Marca de Certificación.
☐ Lema Comercial.

②

Numero del expediente: 09-036.252

Solicitante: WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE. AG

SOLICITUD

PUBLICADA

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE HIPERTENSION

Gaceta: 616

③

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 73b-201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual _____	
	Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18	Número 890.106.527-5	
	E-mail:		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: negocios@optimum-co.com	Cual _____	
		Número 51'975.664 TP.83823	

④

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51'975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 036252

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL
TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE
HIPERTENSION"

Solicitante : WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 616 del 20 de mayo de 2010

Yo, *ELIANA ISAURO MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de agente oficioso de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi agenciado, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE HIPERTENSION", cuyo titular es WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG.,

y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular PALONOSETRON. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 8 de abril de 2009, reivindicando prioridad bajo la solicitud MX2006PA11975 del 2006-10-17; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 616 del 20 de mayo de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008048084 del 2008-04-24.

2.2. La solicitud colombiana 09 036252 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica sinérgica caracterizada porque comprende una combinación de un inhibidor de HMG.CoA reductasa conocido como



Rosuvastatina cálcica, un antihipertensivo inhibidor de los canales de calcio conocido como Amlodipino besilato y un antiagregante plaquetario conocido como ácido acetilsalicílico; donde además comprende la composición sinérgica de Rosuvastatina cálcica equivalente a 5 mg de Rosuvastatina, Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino y ácido acetilsalicílico 75 mg en una sola unidad de dosis oral (cápsulas o tabletas); donde además comprende la composición sinérgica de Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de Rosuvastatina, Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino y ácido acetilsalicílico 75 mg en una sola unidad de dosis oral (cápsulas o tabletas).

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela una combinación farmacéutica sinérgica para la prevención de desórdenes cardiovasculares donde esta anterioridad contiene ácido acil salicílico como componente A, un inhibidor de HMG- CoA reductasa como componente B (tal como rosuvastatina en la reivindicación 2) y un antihipertensivo como componente C (tal como amlodipino en la reivindicación 8). Por su parte esta anterioridad define literalmente que entre los inhibidores de HMG- Coa reductasa citados se

encuentra la rosuvastatina (reivindicación 2) y entre los antihipertensivos se encuentran los antagonistas del calcio, diuréticos, antagonistas de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en la reivindicación 8 de D1 se especifica el uso de amlodipino en la composición. La cantidad del ácido acetil salicílico es de 50 a 350 mg, específicamente 100 mg; el componente rosuvastatina es de 5 a 80 mg y para el amlodipino entre 2.5 a 20 mg (ver reivindicaciones 7 y 8). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 036252 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 17 de octubre de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica sinérgica caracterizada porque comprende una combinación de un inhibidor de

HMG.CoA reductasa conocido como Rosuvastatina cálcica, un antihipertensivo inhibidor de los canales de calcio conocido como Amlodipino y un antiagregante plaquetario conocido como ácido acetilsalicílico, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada “COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE HIPERTENSION”, cuyo titular es WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 616 del 20 de mayo de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
2. Copias de los documentos:
 - DI: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 58,551
FECHA : JULIO 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036252- -00003-0000

Fecha: 2010-08-19 15:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 28

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132583942	09/07/2010	2,065,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	381044985	14/07/2010	2,065,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/080488 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 45/06**,
31/616, 31/22, 31/366, 31/40, 31/405, 31/47, 31/505

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001904

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2004 (26.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 10 286.8 10. März 2003 (10.03.2003) DE
103 15 618.6 4. April 2003 (04.04.2003) DE
103 51 648.4 5. November 2003 (05.11.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WAGENER, Gilbert**
[DE/DE]; Bornekamp 6, 59423 Unna (DE). **ELMAHDI,**
Khairy [DE/DE]; Efeuweg 14, 50226 Frechen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACETYL SALICYLIC ACID COMBINATION PREPARATION FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVAS-
CULAR DISORDERS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON ACETYLSALICYLSÄURE ZUR PRIMÄREN PRÄVENTION VON
HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a combination containing acetyl salicylic acid (component A), an HMG CoA reductase
inhibitor (component B) and, optionally, an anti-hypertensive substance (component C) for primary prevention of cardiovascular
disorders in patients running a high risk of suffering from a cardiovascular disorder. The invention also relates to medicaments
containing said combination and to methods for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), ei-
nen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine antihypertensive Substanz (Komponente C) zur pri-
mären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung
zu erkranken, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und Verfahren zu ihrer Herstellung.



WO 2004/080488 A2

Kombinationspräparate von Acetylsalicylsäure zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine anti-
5 hypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindung der Komponente A ist dem Fachmann gut bekannt. Es ist Acetylsalicylsäure, die vor allem zur sekundären (Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of
10 randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Brit. Med. J. 1994, 308, 81-106) aber auch zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen eingesetzt wird (U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann. Intern. Med. 2002, 136, 157-160). Speziell bei der Behand-
15 lung von Bluthochdruckpatienten mit einem blutdrucksenkenden Mittel wird bei zusätzlicher Verabreichung von Acetylsalicylsäure ein signifikant positiver Effekt bezüglich der primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen beobachtet (Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial, THE LANCET 351, 1998, 1755-1762).

20 Die Verbindungen der Komponente B sind dem Fachmann als Lipidspiegelsenker gut bekannt. Es sind HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, zu denen die Klasse der Statine gehört. Die Wirkung der Statine in der primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen durch Senkung des Cholesterinspiegels (Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin, LANCET 360, 2002, 7-22) und auch in der sekundären Prevention (The Scandinavian Simvastatin Survival
25 Study, The Lancet 344, 1994, 1383-1389) ist am Beispiel des Simvastatins beschrieben.

Die Verbindungen der Komponente C sind dem Fachmann als antihypertensive Medikamente gut bekannt. Es sind Kalzium-Antagonisten, zum Beispiel Amlodipin, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitoren, zum Beispiel Enalapril, Angiotensin II Antagonisten, zum Beispiel Losartan, oder Diuretika, zum Beispiel Hydrochlorothiazid. Es ist bekannt, dass die Verwendung
30 von antihypertensiven Medikamenten (Kalzium-Antagonisten, ACE Inhibitoren oder Diuretika) bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck zu einer Senkung der kardio-vaskulären Morbidität und Mortalität führt (vgl. Studie INSIGHT, ANB-2).

WO99/47123 offenbart die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer verschiedenen Anzahl Statinen, insbesondere Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin oder Cerivastatin, sowie die Verwendung dieser Kombination zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut und zur Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

- 5 GB 2 361 185 offenbart eine Kombination enthaltend Hydrochlorothiazid als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der Diuretika, Atenolol als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der Betablocker, Enalapril als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren, Atorvastatin als Lipidspiegel senkendes Mittel aus der Gruppe der Statine, Aspirin als Substanz, die die Funktion der Blutplättchen beeinflusst, und Folsäure als Homocysteinspiegel senkendes
10 Mittel. Für diese Kombination wird eine Verwendung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

- US 2003/0049314 beschreibt Kombinationen bestehend aus einem Cholesterinspiegel senkenden Mittel, einem Renin-Angiotensin Inhibitor und Aspirin. Gegebenenfalls kann die Kombination mit Zusatzstoffen wie zum Beispiel Vitamin B6, Vitamin B12 oder Folsäure ergänzt werden. Für diese
15 Kombinationen wird eine Verwendung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

- Es gibt keinen Hinweis auf eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine antihypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten,
20 die ein erhöhtes Risiko besitzen. Es wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Kombinationen unerwartete vorteilhafte Wirkungen insbesondere in einem bestimmten Patientenkollektiv besitzen.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure als Komponente A, einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor als Komponente B und gegebenenfalls eine
25 antihypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Arzneizubereitung enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

- 30 Bezüglich Einzelheiten zu HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren - die Abkürzung "HMG-CoA" steht hierbei für "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A" - und insbesondere zu den Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in Drugs of the Future 1994, 19(6), Seiten 537 - 541 sowie 1995,

20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642. Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist in Pharmazie in unserer Zeit, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-152 (1999) enthalten.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren stehen im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Bevorzugt sind unter diesem
5 Begriff Statine, wie sie beispielsweise in EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4 346 227, EP 22 478, EP 491 226, EP 325 130 oder EP 114 027 beschrieben sind.

Bevorzugt aus der Gruppe der Statine sind Pravastatin, Lovastatin (MEVACOR®; US 4 231 938), Simvastatin (ZOCOR®; US 4 444 784), Atorvastatin (LIPITOR®; US 5 273 995), Fluvastatin (LESCOL®; US 5 354 772), Itavastatin ("NK-104", siehe EP 0304 063), Pitavastatin, Rosuva-
10 statin sowie ZD-4522 (siehe EP 521 471; systematischer Name: (+)-(3R,5S)-Bis(7-(4-(4-fluor-phenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure, Calciumsalz) oder Cerivastatin (US 5 177 080).

Besonders bevorzugt sind Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin; insbesondere Simvastatin.

15 Statine können in Form ihrer Ester oder Lactone oder als Carbonsäure bzw. Salze der Carbonsäure vorliegen. Bei Cerivastatin wird besonders bevorzugt das Natriumsalz (Cerivastatin-Natrium) eingesetzt.

Antihypertensive Substanzen stehen im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Dazu gehören die Kalzium-Antago-
20 nisten, wie zum Beispiel Amlodipin, Nifedipin, Felodipin, die ACE-Inhibitoren, wie zum Beispiel Enalapril, Ramipril, Captopril, Cilazapril, Trandolapril, Fosinopril, Quinapril, Moexipril, Lisinopril und Perindopril, die Diuretika, wie zum Beispiel Chlorthalidon, Indapamid, Bendroflumethiazid, Metolazon, Cyclopenthiazid, Polythiazid, Mefrusid, Ximapid, Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid, und die Angiotensin II Antagonisten, wie zum Beispiel Losartan, Candes-
25 artan, Irbesartan, Embusartan, Valsartan und Telmisartan. Die aufgeführten Beispiele sind dem Fachmann gut bekannt und in der einschlägigen Literatur beschrieben.

Bevorzugt aus der Gruppe der Antihypertensiva sind Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Embusartan, Losartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril und Telmisartan.

30 Besonders bevorzugt sind Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Losartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril und Telmisartan.

Unter primärer Prävention versteht man im Rahmen der vorliegenden Erfindung den Schutz von Patienten vor einer ersten Herz-Kreislauf-erkrankung, die eine Organschädigung zur Folge hat.

Zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko gehören zum Beispiel Patienten mit erhöhtem Blutdruck (Hypertonie), Patienten mit einem Risiko, an Bluthochdruck zu erkranken, Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes, Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage), Patienten mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI), Patienten, die Angehörige ersten Grades haben, die an einer Herz-Kreislauf-erkrankung leiden oder gelitten haben, und Patienten, die Angehörige ersten Grades haben, die an Diabetes leiden oder gelitten haben. Ein erhöhter Kreatininspiegel liegt insbesondere bei einem Wert von über 1,5 mg/dl bei Männern und 1,4 mg/dl bei Frauen vor. Ein erhöhter BMI liegt insbesondere bei einem Wert von über 25 kg/m² vor. Insbesondere bei Patienten mit Hypertonie liegt ein erhöhtes Risiko vor bei einem Gesamtcholesterinspiegel von über 200 mg/dl und/oder einem LDL-Spiegel (low density lipoprotein) von über 160 mg/dl. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes, prä-diabetischer Stoffwechsellage oder renaler Dysfunktion liegt ein erhöhtes Risiko vor bei einem Gesamtcholesterinspiegel von über 170 mg/dl und/oder einem LDL-Spiegel (low density lipoprotein) von über 120 mg/dl. Zu den Patienten mit erhöhtem Blutdruck gehören insbesondere Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (> 145/95 mmHg).

Zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko gehören besonders bevorzugt Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes oder Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage).

Ebenfalls besonders bevorzugt gehören zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (> 145/95 mmHg).

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken, ein unerwartetes breites und vielseitiges Wirkungsspektrum. Unter Herz-Kreislauf-erkrankungen werden Erkrankungen verstanden wie Arterio-

sklerose, Schlaganfall, Angina pectoris, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, Herzversagen, primärem Myokardinfarkt, krankhaften Veränderungen der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, Störungen der Mikrozirkulation, Fettstoffwechselstörungen wie Hyperlipidämie, Dyslipidämie, erhöhte Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventuell eine Verschiebung der Lipoproteinanteile, Hyperlipoproteinämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (= Typ-2-Diabetes), Diabetes, Hyperglykämie, Stoffwechselstörungen wie Störung des Lipidmetabolismus, Defizienz der sauren Lipase, Speicherkrankheiten, insbesondere Fettspeicherkrankheiten, Phytosterolämie, Bluthochdruck, Fettsucht, Thrombosen, Pankreatitis, Verstopfung (Obstipation), Funktionsstörungen des Gehirns, zerebrovaskulärer Insuffizienz, zerebrale Durchblutungsstörungen, Apoplexie, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Ohnmacht.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen erweisen sich als überraschend vorteilhaft bei der primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck oder des Diabetes mellitus und insbesondere bei der primären Prävention von Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen erweisen sich ebenfalls als überraschend vorteilhaft bei der primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Bluthochdruck oder des Diabetes mellitus und insbesondere bei der primären Prävention von Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

Von besonderem Interesse ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Kombinationen beim sogenannten cardiac risk management, d.h. bei der Prophylaxe von Herz-Kreislauf-erkrankungen, die durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst bzw. verursacht werden wie z.B. Arteriosklerose, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma und Syndrom X. Typische Risikofaktoren sind erhöhter Cholesterinspiegel, erniedrigter HDL-Spiegel, Rauchen, Glukoseintoleranz und Herzvergrößerung. Die Risikofaktoren können abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten unterschiedlich sein.

Unter „Hyperlipidämie“ soll ein erhöhter Plasmaspiegel eines oder mehrerer Serumlipide verstanden werden. In dieser Hinsicht ist besonders der LDL-Spiegel von Bedeutung. Als erhöhter Spiegel werden bei Patienten von über 45 Jahren Werte über 130 mg/dl und bei Patienten von unter 45 Jahren Werte über 160 mg/dl angesehen.

- 5 Unter "Dyslipidämie" soll hier entweder eine Hypertriglyceridämie oder eine Hypercholesterinämie, besonders aber eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dies kann assoziiert sein mit einer Verminderung des HDL-(High-Density-Lipoprotein)-Cholesterins im Plasma oder einem gestörten HDL-C/LDL-C-Verhältnis.

- 10 Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender synergistischer Effekt beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen der Komponenten A, B und gegebenenfalls C im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

Der Effekt ist besonders stark bei Patienten mit Bluthochdruck, Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten
15 Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes und Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage).

Insbesondere wurde gefunden, dass die Kombinationen enthaltend die Komponenten A und B zu überraschenden Effekten bei Patienten führen, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-
kreislaferkrankung zu erkranken, aber einen normalen Cholesterinspiegel besitzen.

- 20 Insbesondere wurde gefunden, dass die Kombinationen enthaltend die Komponenten A, B und C zu überraschenden Effekten bei Patienten führen, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-
kreislaferkrankung zu erkranken, und einen nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85mmHg bis 139/90mmHg) besitzen oder Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (RR > 145/95mmHg).

- 25 Gegebenenfalls kann es zweckmäßig sein, die erfindungsgemäßen Kombinationen durch Zusatz von einer oder mehreren weiteren Komponenten zu ergänzen. Als Beispiele seien Vitamin C, Vitamin E und L-Arginin genannt. Diese anderen Komponenten können einzeln oder auch gemeinsam zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeichnen sich weiterhin durch eine überraschend gute

- 30 Verträglichkeit aus.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder oral, bevorzugt oral erfolgen.

- 5 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Behandlung oder Prophylaxe derselben Krankheit eingesetzt werden.
- 10 Die Wirkstoffe der Komponenten A, B und gegebenenfalls C können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.
- Da die erfindungsgemäßen Kombinationen gut verträglich und teilweise bereits in niedrigen
- 15 Dosierungen wirksam sind, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu formulieren. In diesem Fall müssen die Einzelkomponenten A, B und gegebenenfalls C nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme zur Erreichung optimaler Effekte vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formu-
- 20 lierungen der Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren. In dem Primärpackmittel befinden sich die Komponenten jeweils in getrennten Behältern, bei denen es sich z.B. um Röhrchen, Fläschchen oder Blisterpackungen handeln kann. Eine solche getrennte Verpackung der Komponenten in einem gemeinsamen Primärpackmittel wird auch als Kit bezeichnet.
- 25 Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich vorzugsweise auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination“ sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden, bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B.
- 30 Kapseln oder Tabletten.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Applikation erlauben.

Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen 0,01 bis 20 mg/kg, insbesondere 0,1 bis 5 mg/kg Wirkstoff der Komponente A, 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente B und gegebenenfalls 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente C jeweils bezogen auf kg Körpergewicht des Patienten bei oraler Appli-
5 kation enthalten.

Des Weiteren wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen vorzugsweise beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 5 bis 500 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 50 bis 350 mg, besonders
10 bevorzugt in einer Dosierung von 100 mg, als Komponente B Atorvastatin in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 40 mg, Simvastatin in einer Dosierung von 2,5 bis 160 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 40 mg, Pravastatin in einer Dosierung von 2 bis 100 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis
15 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 40 mg, oder Lovastatin in einer Dosierung von 5 bis 200 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 40 mg und gegebenenfalls als Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 2,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 10 mg, Enalapril in einer Dosierung von 0,1 bis 200 mg,
20 bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 20 mg, Lisinopril in einer Dosierung von 0,1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 20 mg, Perindopril in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 2 bis 16 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 4 bis 8 mg, Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt
25 in einer Dosierung von 6,25 bis 50 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 12,5 bis 25 mg, Losartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 150 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 50 und 100 mg, Candesartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 4 bis 32 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 8 bis 16 mg, Valsartan in einer Dosierung von 1 bis 500 mg, bevorzugt in
30 einer Dosierung von 40 bis 320 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 80 bis 160 mg oder Telmisartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 120 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 40 bis 80 mg enthalten.

Ebenfalls vorzugsweise wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen als Komponente C Nifedipin in einer

Dosierung von 5 bis 120 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 60 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 15 bis 30 mg enthalten.

Besonders bevorzugt ist eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure, Simvastatin und Nifedipin.

- 5 Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die Komponenten A und B der erfindungsgemäßen Kombinationen in einem Verhältnis von 2 : 1 bis 100 : 1, bevorzugt 2 : 1 bis 10 : 1, besonders bevorzugt 2,5 : 1 bis 5 : 1 bezüglich A und B vorliegen.

- 10 Im Falle einer Ergänzung um Komponente C wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen vorzugsweise bei einem Verhältnis von 1 : 1 bis 100 : 1, besonders bevorzugt 1 : 1 bis 10 : 1, bezüglich A und C und 0,1 : 1 bis 30 : 1, besonders bevorzugt 0,25 : 1 bis 16 : 1, bezüglich B und C beobachtet, wobei die oben genannten Verhältnisse zwischen A und B gelten.

- 15 Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die Komponente C in einer Dosierung vorliegt, die kleiner als die Hälfte, bevorzugt kleiner als ein Drittel, besonders bevorzugt kleiner als ein Viertel der Dosierung ist, die standardmäßig bei der Einzeldosierung von Komponente C verwendet wird.

Unter „Verhältnis“ im Sinne der Erfindung wird das Gewichtsverhältnis der einzelnen Komponenten verstanden.

- 20 Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die
25 genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- Die Wirkstoffe der Komponenten A, B und gegebenenfalls C sind besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, dass die Einnahmезuverlässigkeit (Compliance) bei Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und
30 Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die An-

zahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein bei voller therapeutischer Wirkstärke, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Damit lassen sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

Durch Kombination der Komponenten A, B und gegebenenfalls C und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität lässt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise lässt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts auch in Fixkombinationen realisieren.

Die hier angeführten festen peroralen Darreichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten die Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglyceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrigenzen, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

Beispiele:**Beispiel 1**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg.

5 **Beispiel 2**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg.

Beispiel 3

10 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 4

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg.

Beispiel 5

15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 2,5 mg.

Beispiel 6

20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Enalapril als Komponente C in einer Dosierung von 5 mg.

Beispiel 7

25 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 10 mg.

Beispiel 8

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Enalapril als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

5 **Beispiel 9**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Hydrochlorothiazid als Komponente C in einer Dosierung von 6,75 mg.

Beispiel 10

- 10 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Hydrochlorothiazid als Komponente C in einer Dosierung von 25 mg.

Beispiel 11

- 15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Losartan als Komponente C in einer Dosierung von 50 mg.

Beispiel 12

- 20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Losartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

Beispiel 13

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Telmisartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

25 **Beispiel 14**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Telmisartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

Beispiel 15

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Nefidipin als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 16

- 5 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Candesartan als Komponente C in einer Dosierung von 8 mg.

Beispiel 17

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Valsartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

10 **Beispiel 18**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 10 mg und Lisinopril als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 19

- 15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Perindopril als Komponente C in einer Dosierung von 8 mg.

Beispiel 20

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Pravastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Nifedipin als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 21

- 20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Lovastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 10 mg.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

120 mg der Kombination aus Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ),
10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magne-
5 siumstearat.

Tablettengewicht 232 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoffen, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des
PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für
10 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der
Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

Patentansprüche

1. Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A) und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B).
2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente B Prava-
5 statin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Itavastatin, Pitavastatin, Rosuva-
statin, ZD-4522 oder Cerivastatin ist.
3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente B
Simvastatin ist.
4. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend Acetylsalicylsäure
10 (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und eine
antihypertensive Substanz (Komponente C).
5. Kombination gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente C ein
Kalzium-Antagonist, ein Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, ein
Angiotensin II Antagonist oder ein Diuretikum ist.
- 15 6. Kombination gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente C
Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Losartan,
Embusartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril oder Telmisartan ist.
7. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die
20 Kombination als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 50 bis 350 mg,
als Komponente B Atorvastatin in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, Simvastatin in einer
Dosierung von 5 bis 80 mg, Pravastatin in einer Dosierung von 5 bis 80 oder Lovastatin in
einer Dosierung von 5 bis 80 und als Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von
2,5 bis 20 mg, Enalapril in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, Lisinopril in einer Dosierung
25 von 5 bis 40 mg, Perindopril in einer Dosierung von 2 bis 16 mg, Hydrochlorothiazid in
einer Dosierung von 6,25 bis 50 mg, Losartan in einer Dosierung 5 bis 150 mg,
Candesartan in einer Dosierung 4 bis 32 mg, Valsartan in einer Dosierung von 40 bis 320
mg oder Telmisartan in einer Dosierung von 20 bis 120 mg enthält.
8. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die
30 Kombination als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg, als
Komponente B Simvastatin in einer Dosierung von 10, 20 oder 40 mg und als

Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von 2,5 bis 10 mg oder Nifedipin in einer Dosierung von 5 bis 60 mg enthält.

9. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination Acetylsalicylsäure, Simvastatin und Nifedipin enthält.
- 5 10. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen.
11. Kombination gemäß Anspruch 10 zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.
- 10 12. Verwendung einer Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen.
13. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 12 zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.
- 15 14. Verwendung gemäß Anspruch 12 oder 13 zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten mit Bluthochdruck, Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes oder Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage).
- 20 15. Verwendung gemäß Anspruch 12 oder 13 zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (> 145/95 mmHg).
- 25 16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 12 bis 15 zur primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus.
17. Arzneimittel, enthaltend eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und eine oder mehrere weitere geeignete Komponenten.

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
19. Kit, der in getrennten Behältern in einer einzigen Verpackung in einem Behälter eine wirksame Menge der Komponente A, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger sowie in einem zweiten Behälter eine wirksame Menge der Komponente B, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls in einem dritten Behälter eine wirksame Menge der Komponente C, wie in einem der Ansprüche 2 bis 11 definiert, in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036252- -00003-0000

Fecha: 2010-08-19 15:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 28

Referencia : Expediente N° 09 036252

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL
TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE
HIPERTENSION"

Solicitante : WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 616 del 20 de mayo de 2010

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de agente oficioso de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi agenciado, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE HIPERTENSION", cuyo titular es WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG.,

y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular PALONOSETRON. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 8 de abril de 2009, reivindicando prioridad bajo la solicitud MX2006PA11975 del 2006-10-17; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 616 del 20 de mayo de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008048084 del 2008-04-24.

2.2. La solicitud colombiana 09 036252 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica sinérgica caracterizada porque comprende una combinación de un inhibidor de HMG.CoA reductasa conocido como

Rosuvastatina cálcica, un antihipertensivo inhibidor de los canales de calcio conocido como Amlodipino besilato y un antiagregante plaquetario conocido como ácido acetilsalicílico; donde además comprende la composición sinérgica de Rosuvastatina cálcica equivalente a 5 mg de Rosuvastatina, Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino y ácido acetilsalicílico 75 mg en una sola unidad de dosis oral (cápsulas o tabletas); donde además comprende la composición sinérgica de Rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de Rosuvastatina, Amlodipino besilato equivalente a 5 mg de Amlodipino y ácido acetilsalicílico 75 mg en una sola unidad de dosis oral (cápsulas o tabletas).

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela una combinación farmacéutica sinérgica para la prevención de desórdenes cardiovasculares donde ésta anterioridad contiene ácido acetyl salicílico como componente A, un inhibidor de HMG- CoA reductasa como componente B (tal como rosuvastatina en la reivindicación 2) y un antihipertensivo como componente C (tal como amlodipino en la reivindicación 8). Por su parte esta anterioridad define literalmente que entre los inhibidores de HMG- Coa reductasa citados se

encuentra la rosuvastatina (reivindicación 2) y entre los antihipertensivos se encuentran los antagonistas del calcio, diuréticos, antagonistas de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en la reivindicación 8 de D1 se especifica el uso de amlodipino en la composición. La cantidad del ácido acetil salicílico es de 50 a 350 mg, específicamente 100 mg; el componente rosuvastatina es de 5 a 80 mg y para el amlodipino entre 2.5 a 20 mg (ver reivindicaciones 7 y 8). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 036252 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 17 de octubre de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica sinérgica caracterizada porque comprende una combinación de un inhibidor de

HMG.CoA reductasa conocido como Rosuvastatina cálcica, un antihipertensivo inhibidor de los canales de calcio conocido como Amlodipino y un antiagregante plaquetario conocido como ácido acetilsalicílico, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada “COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE DISPIDEMIA ACOMPAÑADA DE HIPERTENSION”, cuyo titular es WORLD TRADE IMPORT EXPORT WTIE, AG., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 616 del 20 de mayo de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

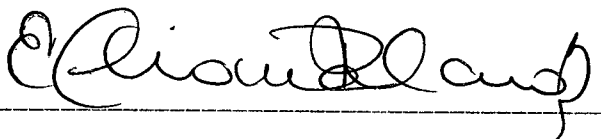
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
2. Copias de los documentos:
 - D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.