

9X
302

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00016008 00000003
Fecha (AMD): 2000-09-06 17:08:46
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 23

Re: P1.-MERCK & CO., INC..-Solicitud de Patente de Invención para
"DIHIDROXIACIDO ABIERTO DE INHIBIDORES ESTATINAS DE
LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL MISMO".-Clase A.61.-
Expediente número 00-016.008.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 15 de Junio de 2000 y a mi memorial de plazo de 27 de Julio del mismo año.

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, modifiko el título de la solicitud con el objeto de aclarar al señor Examinador que el tipo químico de los principios activos que se emplean en las composiciones farmacéuticas de la presente invención corresponde a "estatinas". De acuerdo con lo anterior, el título queda como sigue:

**"DIHIDROXIACIDO ABIERTO DE INHIBIDORES ESTATINAS DE LA HMG-CoA
REDUCTASA Y SALES DEL MISMO"**

3. En relación con la objeción del señor Examinador según la cual **"Debe aclararse en el resumen cuál es el objeto de la invención: si es un ácido abierto dihidroxi y sus sales ó si es una sal de simvastatina. Hacer la aclaración del caso."**, llamo su atención al hecho de que el resumen –objeto y finalidad de la invención claramente establece que el objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende **estatinas dihidroxiácido abierto** y las sales farmacéuticamente aceptables de éstas en una **formulación de liberación retardada**.

Dicho Resumen – Objeto y Finalidad de la invención en ningún momento menciona una sal de simvastatina ó un "ácido abierto dihidroxi" **aislado**, como al parecer lo considera el señor Examinador. Tal como se observa en dicho Resumen – Objeto y Finalidad de la invención y en la página 1 de la descripción, las composiciones de la presente invención comprenden **estatinas en su forma de dihidroxiácido abierto, así como sus sales y ésteres de éstas**. No se esta

hablando de un "ácido abierto dihidroxi" aislado. De lo que se habla es de la forma dihidroxiácido abierto de las estatinas.

Ahora bien, el compuesto simvastatina, que menciona el señor Examinador y que no se encuentra citado en ninguna parte del Resumen – Objeto y Finalidad de la invención, es **un ejemplo particular** del grupo de estatinas empleadas en las composiciones de la presente invención, y por consiguiente, no representan adecuadamente el objeto de la invención. Las composiciones de la presente invención funcionan con las estatinas incluyendo a la simvastatina, pero no se limitan a dicha simvastatina.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, muy comedidamente solicito al señor Examinador que acepte el resumen – objeto y finalidad de la invención como fue presentado inicialmente.

4. De otra parte, respecto a la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"La reivindicación 1 debe definir concretamente cuál es el principio activo que caracteriza a la composición farmacéutica inventada. Como por ejemplo se define en las reivindicaciones 8 y 14"**, atentamente me permito aclarar al señor Examinador que el objeto de la presente invención descrito en la descripción y establecido en la reivindicación 1, corresponde a una composición farmacéutica que comprende una estatina, caracterizada **porque se formula en una forma de dosificación de liberación retardada**. El objeto de la presente invención no es un nuevo compuesto, toda vez que las estatinas ya son conocidas. El objeto de la presente invención es una composición que optimiza el perfil de seguridad de las estatinas, como así se manifiesta en la página 6 de la descripción. Por consiguiente, la reivindicación 1 si define con exactitud el objeto de la presente invención.

El concepto inventivo de la presente solicitud **se basa en el empleo o formulación de estatinas ácido abierto** --opuestas a las estatinas lactonizadas-- **en una forma de dosificación de liberación retardada** --opuesta a las formas de liberación rápida o de tiempo controlado--. El objeto de la presente invención funciona con las estatinas en general y no se limita a una estatina en particular y es este hecho el que describe la reivindicación 1. Además, las reivindicaciones que dependen de dicha reivindicación 1 claramente especifican los principios activos que son empleados en la composición de la presente invención, como así se observa en las reivindicaciones **dependientes 14 – 27. Es decir que los principios activos solicitados por el señor Examinador ya han sido definidos**

98
324

en forma concreta en las reivindicaciones posteriores que dependen de la reivindicación 1. En este sentido, las reivindicaciones deben ser observadas como un todo y no como si las mismas fuesen objetos aislados. Si ello no fuese así, no existiría razón alguna para colocar reivindicaciones dependientes. De esta manera, si se observan en conjunto las reivindicaciones 1 a 31 es completamente claro que dichas reivindicaciones protegen una composición correctamente definida en términos de sus principios activos específicos. Por consiguiente, el capítulo reivindicatorio en conjunto define con exactitud el objeto de la presente solicitud incluyendo a los principios activos solicitados por el señor Examinador y que se emplean en la composición de la invención.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, de la manera más atenta se solicita al señor Examinador que la reivindicación 1 permanezca como fue inicialmente presentada.

5. Respecto a la objeción del señor Examinador según la cual **"Las reivindicaciones 2 a 4 mencionan un efecto fisiológico, lo cual no define el compuesto inventado. Puede definirse mediante sus características químicas y fisicoquímicas porque las ventajas de la invención deben mencionarse en el capítulo descriptivo"**, atentamente me permito manifestar que tal como se expreso en el punto anterior del presente memorial, el objeto de la presente invención no es ningún compuesto "inventado". Por el contrario, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende estatinas formuladas **en una forma de dosificación de liberación retardada**.

Es importante señalar que algunas de las estatinas, pero no todas aquellas de ácido abierto, son ya conocidas en el arte anterior. Por ejemplo, la atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y cerivastatina, algunas de las cuales se encuentran listadas en la reivindicación 14. Al ser estas "estatinas" conocidas en el arte anterior, es claro que la patentabilidad de la invención no necesariamente descansa sobre la novedad de los compuestos específicos. En lugar de ello, la invención emplea un grupo de compuestos estructuralmente relacionados en **una forma de liberación retardada**. Las reivindicaciones 2 a 4 revelan directamente este aspecto de liberación retardada de la invención.

De acuerdo con lo establecido en la página 17 del Manual del Inventor publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, "en las reivindicaciones se observa en forma concisa **lo nuevo** que se está aportando a la tecnología y **todo aquello que lo hace diferente de lo ya existente**". Por

945
305

consiguiente, en la presente invención, las reivindicaciones deben observar lo nuevo, lo cual no es el principio activo sino la forma de liberación retardada de las estatinas. En este sentido, las reivindicaciones dependientes 2 a 4 deben ir dirigidas a caracterizar aún más la composición farmacéutica y no el compuesto ya conocido que se emplea como principio activo. Para definir dicha composición, el mismo Manual del Inventor en dicha página 17 establece que la composición debe ir definida por los diferentes elementos que la componen, proporciones, estructuras **y propiedades**. En la presente invención, la composición farmacéutica que comprende estatinas se caracteriza por el perfil de liberación de dichas estatinas. Esta es una de las propiedades novedosas de la composición de la invención y por lo tanto, debe ser definida en las reivindicaciones subsiguientes que dependen de la reivindicación 1. Las reivindicaciones 2 a 4 no definen un efecto fisiológico ó una "ventaja" de la composición. Dichas composiciones definen una propiedad novedosa de la composición de la presente invención cuya descripción no solo es necesaria en vista de lo observado en el Manual del Inventor, sino que además es necesaria por cuanto describe uno de los aspectos principales del objeto de la presente solicitud.

De acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos, muy comedidamente le solicito al señor Examinador que las reivindicaciones 2 a 4 permanezcan como se presentaron inicialmente.

6. En relación con la objeción del señor Examinador según la cual **"La reivindicación 12 no define el invento. Debe definirse mencionando expresamente las características que lo diferencian de composiciones conocidas. Porque si al decir que está formulada en un dispositivo comprendido por un núcleo comprimido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un polímero hidratable y un polímero insoluble en agua con perforaciones, no nombra ningún elemento que lo diferencie de las formas farmacéuticas de liberación prolongada conocidas, la reivindicación no cumple su objeto que es definir el invento. Debe mencionarse bien sea un nuevo excipiente, un nuevo principio activo o una nueva disposición de los elementos que hace nuevo el invento y que hace que este sea superior a los conocidos. Además la expresión "contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto" no es técnicamente definido, así debe concretarse tal cantidad bien sea en g, mg%, etc."**, nuevamente me permito aclarar que el objeto de la presente invención es una composición que comprende estatinas caracterizada porque se formula en una **forma de liberación retardada**. El objeto de la reivindicación 12 es definir una

forma particular de la composición de la presente invención para **la liberación retardada** del principio activo.

Así como la reivindicación 14 recita ejemplos específicos de estatinas de ácido abierto, la reivindicación 12 recita un ejemplo específico de una forma de dosificación de liberación retardada de la presente invención. Es decir que la materia objeto de la reivindicación 12 dependiente corresponde a una limitación de la materia objeto de la reivindicación 1, de manera tal que se define mas estrechamente la invención.

Tal como lo afirma el señor Examinador, la reivindicación 12 define elementos de una forma farmacéutica, esto es, de una de las formas farmacéuticas particulares de la invención. Si los elementos que allí se encuentran diferencian o no la invención de las formas farmacéuticas de liberación prolongada conocidas es un aspecto que hace más parte del examen de fondo que de forma. En cuanto a los aspectos formales, muy respetuosamente considero que la reivindicación 12 que depende de la reivindicación 1, sí cumple con su objeto de definir el invento toda vez que indica una manera de ejecutar la invención que ha sido definida en la reivindicación independiente de la cual depende.

El objeto de la reivindicación 12 cumple con lo establecido en la página 17 del Manual del Inventor publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, en la cual se observa que las reivindicaciones **dependientes** "son aquellas que tienen como función ampliar las características de la reivindicación de la cual dependen **o indicarnos una manera de ejecutar la invención que ha sido definida en la reivindicación independiente de la cual depende**". Por consiguiente, la reivindicación 12 junto con la reivindicación de la cual depende **si define el invento**.

Ahora bien, en relación con la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto" de la reivindicación 12, llamo la atención del señor Examinador al hecho de que se ha modificado dicha expresión con el objeto de establecer que la composición descrita en la reivindicación 12 contiene "de 1 a 200 mg del compuesto", de conformidad con lo establecido en la página 26 de la descripción. Con dicha modificación se define concretamente la cantidad a la cual hace referencia dicha expresión.

96
327

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos y la modificación realizada a la reivindicación 12, muy comedidamente se solicita al señor Examinador aceptar dicha reivindicación 12 como ha sido modificada.

7. De otra parte, respecto a la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **“Si la reivindicación 31 menciona la misma composición de la reivindicación 1, no es necesaria esta nueva reivindicación. Hacer la aclaración necesaria”**, llamo su atención al hecho de que aún cuando la reivindicación 31 describe en esencia la composición de la reivindicación 1, esta no se reivindica en la misma forma. Es decir, dicha reivindicación 31 es una forma alternativa de reivindicar la composición de la reivindicación 1. A diferencia de la reivindicación 1, el objeto de la reivindicación 31 hace referencia a una composición farmacéutica oral **preparada por combinación** de una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. La reivindicación 31 reivindica una composición farmacéutica que se caracteriza por haber sido obtenida por el proceso de combinar los elementos allí descritos.

Las reivindicaciones 1 a 30 describen, en forma específica, los componentes y propiedades de la composición de la presente invención y la reivindicación 31 protege dicha composición en términos de su proceso de preparación. El proceso mediante el cual se obtiene la composición de la presente invención se describe en la reivindicación 32 y la protección de dicho proceso necesariamente implica que se está protegiendo el producto obtenido directamente por medio de dicho proceso específico. Este hecho se encuentra **implícito** dentro del alcance de la protección conferida. No obstante, el objeto de dicha reivindicación 31 es establecer este hecho en una forma **explícita**. En otras palabras, la reivindicación 31 protege el producto obtenido mediante un proceso como el descrito en la reivindicación 32 y no el producto obtenido mediante cualquier otro proceso diferente.

Esto es lo que se conoce y se acepta a nivel mundial dentro del campo de las patentes como las reivindicaciones “product-by-process-claims” o reivindicaciones-de-producto-por-proceso, que tienen como finalidad no caracterizar al producto mediante su composición o sus elementos, sino únicamente como el resultado directo del proceso reivindicado. Este hecho se evidencia en la práctica en que los procedimientos para preparar productos se materializan a través de dichos productos. Y, por ejemplo, frente a una infracción de una patente de procedimiento, toda la actuación se surte con base en el

producto obtenido directamente a través de dicho procedimiento. Incluso existe en la ley, artículo 51 de la Decisión 344, una disposición según la cual se invierte la carga de la prueba y se presume que el proceso utilizado por el presunto infractor es el mismo, si el producto resultante de dicho procedimiento cumple con determinadas condiciones. En este punto es importante anotar que no existe ningún artículo en la Decisión 344, que es en últimas el estatuto legal según el cual se rige la propiedad intelectual aquí en Colombia, que prohíba en forma explícita las reivindicaciones de "producto-por-proceso".

De acuerdo con lo anterior, es claro que la presencia de la reivindicación 31 es necesaria en la presente solicitud para proteger los derechos del beneficiario de la patente.

En este punto es importante anotar que a nivel mundial las reivindicaciones de "producto por proceso" son ampliamente aceptadas y que además constituyen una modalidad que el solicitante puede utilizar para poder proteger su invención. De esta forma, en países como los Estados Unidos de América y en Europa su utilización es reconocida por las autoridades y su desarrollo conceptual ha tenido un desarrollo jurisprudencial.

En un principio, el formato de las reivindicaciones de "producto por proceso" estuvo limitado a aquella situación en la cual el producto no podía ser distinguido del arte anterior excepto por la referencia al proceso por el cual el producto era obtenido. Sin embargo, a nivel internacional en las diferentes Oficinas de Patentes se ha sostenido que las reivindicaciones de producto por proceso son utilizadas cuando el solicitante escoge reivindicar su invención como tal, no obstante que la invención pueda ser distinguida del arte anterior en términos de composición.

Hoy en día, la patentabilidad de una reivindicación de producto por proceso está basada en el producto mismo, lo cual significa, que si el producto en una reivindicación de producto por proceso es obvio o es el mismo de uno que se encuentre en el arte anterior, la reivindicación no es patentable, no obstante que el producto del arte anterior fue hecho por un proceso diferente. Esta interpretación puede ser claramente observada en legislaciones sobre propiedad intelectual a nivel internacional. Así, por ejemplo en la "Guía para el Examen en la Oficina de Patentes Europea" se puede observar que *"las reivindicaciones para productos definidas en términos de un proceso de manufactura son **admisibles** solo si los productos como tal llenan los requerimientos para patentabilidad, esto es, inter alia que ellos son nuevos e inventivos"* (Guía para el Examen en la Oficina de Patentes

98
309

Europea. Parte C. Capítulo III. Inciso 4.7b. Página 32. Copia adjunta de dicha página). De acuerdo con lo anterior, es claro que reivindicaciones de "producto por proceso" como la de la reivindicación 31 son claramente admisibles en el Campo de la Propiedad Intelectual a nivel internacional.

En consecuencia, teniendo en cuenta la argumentación anteriormente expuesta, solicito muy comedidamente al señor Examinador aceptar la reivindicación 31 como fue presentada originalmente.

8. Finalmente, en relación con la objeción del señor Examinador según la cual **"La reivindicación 32 no menciona los pasos o etapas nuevas con las condiciones específicas en que debe realizarse cada una de ellas. Hacer la aclaración necesaria"**, me permito manifestar que dicha reivindicación 32 define correctamente un proceso en términos de su etapa característica, la cual es la **combinación** de una estatina dihidroxiácido abierto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptables. Es decir que el proceso de la reivindicación 32 comprende **la única etapa** de combinar o mezclar la estatina dihidroxiácido abierto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

La reivindicación 32 es una forma alternativa de reivindicar la invención por el proceso de preparación del producto final. Un procedimiento químico como el de la reivindicación 32, el cual comprende una sola etapa, una reacción única, es perfectamente aceptado en el campo de las Patentes de invención, toda vez que el procedimiento químico puede producir un resultado y ser por consiguiente patentable cuando mediante una o más reacciones practicadas en forma conocida, se tratan productos que nunca habían sido empleados para obtener el resultado perseguido, con el hallazgo de que los productos que nunca habían sido empleados son capaces de proporcionar el nuevo resultado, como así lo ha sostenido el doctrinante P.C. Breuer Moreno en su obra "Tratado de Patentes de Invención", volumen 1, pag. 160 y 161 (copia adjunta) Abeledo- Perrot, Buenos Aires, 1957.

Es decir, que el hecho de mezclar la estatina dihidroxiácido abierto con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable para dar lugar a la composición farmacéutica novedosa como la de la presente invención, es un procedimiento perfectamente válido en el campo de patentes, toda vez que esta única etapa de mezclado es la que permite llegar a obtener el resultado deseado por el solicitante, esto es, una composición farmacéutica novedosa de liberación retardada que comprende una estatina dihidroxiácido abierto. Al respecto, me permito citar la

99
33

referencia (72) en la página 161 del "Tratado de Patentes de Invención" anteriormente mencionado, de acuerdo con la cual "la mezcla de ciertas sustancias o el calentamiento de una sustancia hasta cierta temperatura, es un procedimiento".

En conclusión, teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos y el hecho de que la reivindicación 32 sí menciona la etapa del proceso reivindicado, se solicita al señor Examinador aceptar la reivindicación 32 como fue presentada originalmente.

9. En relación con las objeciones contestadas en los puntos 3 a 8 de este memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

- (a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de las objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se manifestó mediante los argumentos aquí expuestos, estos argumentos fueron formulados de buena fe.
- (b) En virtud de la discrepancia del solicitante con las objeciones del señor Examinador de conformidad con los argumentos debidamente presentados, es deseo del solicitante insistir en que estos argumentos sean aceptados como **respuesta** a las objeciones formuladas.
- (c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.**
- (d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las respuestas dadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar.

- (e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

10. Anexas me permito presentar a usted:

- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha modificado el título de la solicitud;
- (2) Nuevas páginas 1, 57, 58 y 66 de la descripción y de las reivindicaciones, **que reemplazan las originalmente presentadas**, en las cuales:
- (a) Se ha incluido el nuevo título de la solicitud;
- (b) Se ha modificado la reivindicación 12, como anteriormente se explicó; y
- (c) Se presentan nuevas reivindicaciones 62 a 64, las cuales son similares a las reivindicaciones 2 a 4 en cuanto a que definen el perfil de liberación del principio activo de la composición de la presente invención.

Pero a diferencia de las reivindicaciones 2 a 4, las reivindicaciones 62 a 64 describen tal perfil en términos de la relación geométrica del área bajo la curva plasmática de la actividad inhibitoria activa vs total frente a la HMG-CoA reductasa. Lo anterior equivale a determinar cuanta --si la hay-- estatina de ácido abierto es liberada en el estomago del paciente. Sobre este particular, es importante anotar que el propósito del aspecto de liberación retardada de la invención es minimizar la liberación de la estatina de ácido abierto en el estomago para minimizar o eliminar la lactonización de la estatina en

LOT
332

el estomago, con lo cual se minimiza o elimina la estatina lactonizada que entra al corriente sanguíneo. Las reivindicaciones 62 a 64 establecen esta propiedad de la composición de la invención al señalar que la actividad inhibitoria se mantiene después de la administración oral.

El sustento para dichas reivindicaciones 62, 63 y 64 se encuentra en la página 14 de la descripción.

- (2) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento la cual corresponde al dihidroxiácido abierto que aparece en la página 2 de la descripción, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

Sobre este particular llamo su atención al hecho de que en la presente invención los compuestos que hacen parte de la composición farmacéutica corresponde al grupo de las estatinas en su forma de dihidroxiácido abierto, como se explicó anteriormente. Por tal motivo, la figura más característica de la invención corresponde a la estructura indicada para dichos dihidroxiácidos abiertos de la página 2 de la descripción; y

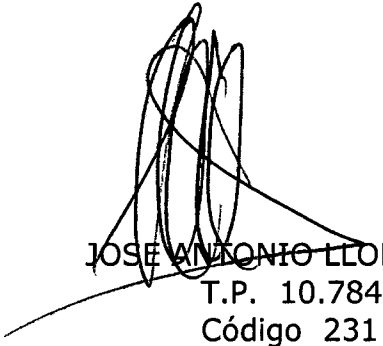
- (3) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se ha incluido el título de la solicitud y la reivindicación 1.

11. Llamo su atención al hecho de que las copias debidamente certificadas de las primeras solicitudes presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de las cuales reclamo prioridad**, a saber las solicitudes estadinenses número 60/123,227 y 09/264,744 de 8 y 9 de Marzo de 1999, junto con la traducción correspondiente a la totalidad del documento, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 29 de Mayo de 2000.

102
333

12. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



334

Expediente No		No de Folio	
		00016008	
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: sobre contiene arte final

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 - 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 212 6426 - 235 8846 - 346 1279 - 3458042

BOGOTA - COLOMBIA S.A.

MERCK & CO., INC.

SOLICITUD DE PATENTE

EXPEDIENTE No. 99-016.008

ARTE FINAL

Nota.

Las Artes 6x6 cm y 12x12 cm,
deben retiradas para archivar y
publicar respectivamente.

febrero 28/02

107
35

DIHIDROXIACIDO ABIERTO DE INHIBIDORES ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL MISMO

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para inhibir la HMG-CoA reductasa así como también para el tratamiento y/o reducción del riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones susceptibles de ser afectadas por la inhibición de la HMG-CoA reductasa, método que comprende la administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre una estatina dihidroxiácido abierto ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta en una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en donde la liberación sustancial del compuesto a partir de la forma de dosificación se retarda hasta después del paso de la forma de dosificación a través del estómago.

108
336

DIHIDROXIACIDO ABIERTO DE INHIBIDORES ESTATINAS DE LA HMG-CoA REDUCTASA Y SALES DEL MISMO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de estatinas en su forma de dihidroxiácido abierto y a sales y ésteres de éstas, las cuales son inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), en una forma tal que se minimice su lactonización in vivo, y también se refiere a una particular forma cristalina hidratada de la sal cálcica de la simvastatina en su forma de dihidroxiácido abierto referida en el presente documento como Compuesto I.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante varias décadas se ha reconocido que los elevados niveles sanguíneos de colesterol constituyen un factor de riesgo preponderante para el desarrollo de la cardiopatía coronaria (CC), y muchos son los estudios que han demostrado cómo el riesgo de eventos de CC pueden reducirse mediante los tratamientos reductores de lípidos. Antes de 1987, el arsenal de tratamientos reductores de lípidos estaba limitado escénicamente a una dieta baja en colesterol y grasas saturadas, al uso de secuestradores de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), de ácido nicotínico (niacina), de los fibratos y del probucol. Desafortunadamente, todos estos tratamientos tienen una eficacia y/o tolerabilidad limitadas. Con la introducción de la lovastatina (MEVACOR®; véase Patente de los Estados Unidos No. 4 231 938), el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa disponible para prescripción en 1987, los médicos estuvieron por primera vez en capacidad de lograr reducciones comparativamente grandes en el colesterol plasmático con muy poco efectos adversos.

Además de los productos de la fermentación natural, la mevastatina y la lovastatina, existen hoy en día una gran variedad de inhibidores de la

revestidos de la estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta.

8. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación comprende simvastatina dihidroxiácido abierto en gránulos entéricamente revestidos, ó una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta.

9. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la forma de dosificación comprende gránulos entéricamente revestidos de la estatina dihidroxiácido abierto ó de una sal ó éster farmacéuticamente aceptables de ésta, a condición de que la forma de dosificación no contenga gránulos de aspirina.

10. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la composición se formula en una forma de dosificación farmacéutica de liberación rápida con revestimiento entérico.

11. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 5, en donde la composición se formula en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada en el tiempo con revestimiento entérico.

12. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, en donde la composición va formulada en un dispositivo de administración de drogas comprendido por:

(A) un núcleo comprimido preparado a partir de una mezcla que comprende:

- (i) de 1 a 200 mg del compuesto; y
- (ii) un polímero que luego de su hidratación forma partículas microscópicas gelatinosas; y

(B) un revestimiento polimérico impermeable al agua e insoluble en agua que comprende un polímero y un plastificante, revestimiento que se adhiere al núcleo, en donde el revestimiento posee una pluralidad de aperturas formadas las cuales exponen entre aprox. 1 - 75% la superficie del núcleo; y en donde la rata de liberación del compuesto a partir del dispositivo varía en función del número y tamaño de las aperturas.

13. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 12, en donde el dispositivo de administración de drogas comprende adicionalmente un sobre-revestimiento entérico localizado exteriormente respecto del revestimiento polimérico impermeable al agua.

14. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de la lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina ó del compuesto ZD-4522, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

15. La composición de Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre las formas dihidroxiácido abierto de la lovastatina y simvastatina, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

16. La composición de Reivindicación 1, en donde la estatina se selecciona entre la forma dihidroxiácido abierto de la simvastatina ó las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de ésta.

17. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal farmacéuticamente aceptable de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

18. La composición acorde con la Reivindicación 1, en donde la estatina es una sal cálcica de la simvastatina dihidroxiácido abierto.

339
HT

62. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación entre medias geométricas del área bajo la curva (AUC) plasmática de la actividad inhibitoria activa vs total frente a la HMG-CoA reductasa es mayor ó igual a 90% en el paciente después de la administración oral.

63. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación entre medias geométricas del área bajo la curva (AUC) plasmática de la actividad inhibitoria activa vs total frente a la HMG-CoA reductasa es mayor ó igual a 95% en el paciente después de la administración oral.

64. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación entre medias geométricas del área bajo la curva (AUC) plasmática de la actividad inhibitoria activa vs total frente a la HMG-CoA reductasa es mayor ó igual a 99% en el paciente después de la administración oral.

142
340

ably in a manner difficult to define whilst still providing the desired effect (for functional features see III, 2.1 and 6.5). So long as the claim specifies the construction and shape of the ashtray as clearly as possible, it may define the relative dimensions by reference to the result to be achieved, provided that the specification includes adequate directions to enable the reader to determine the required dimensions by routine test procedures.

4.7a Parameters

Where the invention relates to a product it may be defined in a claim in various ways, viz. as a chemical product by its chemical formula, as a product of a process (if no clearer definition is possible) or exceptionally by its parameters.

Parameters are characteristic values, which may be values of directly measurable **properties** (e.g. the melting point of a substance, the flexural strength of a steel, the resistance of an electrical conductor) or may be defined as more or less complicated mathematical combinations of several variables in the form of **formulae**.

Characterisation of a product mainly by its parameters should only be allowed in those cases where the invention cannot be adequately defined in any other way, provided that those parameters can be clearly and reliably determined either by indications in the description or by objective procedures which are usual in the art (see T 94/82, OJ 2/1984, 75). The same applies to a process related feature which is defined by parameters. Cases in which unusual parameters are employed or a non-accessible apparatus for measuring the parameter(s) is used are prima facie objectionable on grounds of lack of clarity, as no meaningful comparison with the prior art can be made. Such cases might also disguise lack of novelty (see IV, 7.5).

Whether the method of and the means for measurement of the parameters need also be in the claim is treated in 4.10.

4.7b Claims for products defined in terms of a process of manufacture are admissible only if the products as such fulfil the requirements for patentability, i.e. inter alia that they are new and inventive. A product is not rendered novel merely by the fact that it is produced by means of a new process (see T 150/82, OJ 7/1984, 309). A claim defining a product in terms of a process is to be construed as a claim to the product as such and the claim should preferably take the form "Product X obtainable by process Y", or any wording equivalent thereto, rather than "Product X obtained by process Y".

Art 64(2)

According to Art. 64(2), if the subject-matter of a European

tiene por objeto producir un compuesto y la etapa siguiente es, separar ciertos isómeros, la inversión tampoco es posible.

113. Procedimientos mecánicos.—El procedimiento mecánico se realiza con el auxilio de productos, herramientas, máquinas, y órganos en general, e incluso con el auxilio de agentes químicos que actúen atacando o influenciando ciertos cuerpos.

Es, por ejemplo un procedimiento mecánico, el destinado a producir planchas de impresión y rodillos entintadores para ser usadas en prensas que imprimen mediante una sola plancha entintada con diversos colores y que consiste en preparar una plancha matriz con el grabado a imprimir, preparar con auxilio de esta matriz una pluralidad de planchas impresoras, tomar una de ellas (placa marcadora) y aplicar sobre el grabado una hoja transparente; dibujar en esta hoja líneas que delimiten las zonas a entintar en colores distintos; sensibilizar fotográficamente la placa marcadora; copiar fotográficamente en ella la hoja dibujada; grabar en la placa las líneas demarcadoras copiadas; fabricar tantos rodillos entintadores como colores deben aplicarse en la plancha impresora; entintar la placa e imprimirla en los rodillos; cortar la superficie de cada rodillo toda la superficie excepto la zona correspondiente a un color determinado. De esta manera se obtienen rodillos idénticos y planchas impresoras idénticas que son entintadas exactamente en la misma forma (69).

Pero el procedimiento mecánico puede comprender muy pocas etapas. Valga de ejemplo el siguiente: "En un procedimiento para determinar las condiciones imperantes en una perforación, las etapas de introducir material radioactivo en forma tal que dicho material sea retenido dentro de la perforación, y de medir sucesivamente la intensidad radioactiva en diferentes porciones de la perforación, indicando la medida así obtenida la situación del material retenido y sirviendo la situación de dicho material para indicar las condiciones dentro de la perforación" (70).

114. Procedimientos químicos.—"Los medios químicos se contraponen a los medios físicos o mecánicos: Estos últimos se caracterizan en que tienen por efecto hacer sufrir, a materias orgánicas o inorgánicas, modificaciones en su forma y en sus relaciones sin introducir cambio alguno en su composición íntima; la esencia del procedimiento químico consiste, por el contrario, en un cambio que se aporta a la materia del cuerpo, sea por vía de análisis o de síntesis, por disociación o por combinación" (71).

(69) Este ejemplo es sacado de la patente argentina Nº 76.052, que está en vigencia.

(70) Esta reivindicación corresponde a la patente norteamericana Nº 2.495.736.

(71) BONNET, op. cit. n. 239.

341

El procedimiento químico puede producir un nuevo resultado y ser, por consiguiente, patentable: a) cuando se trata de una nueva secuencia operativa de etapas, partiendo de materiales ya conocidos para producir la reacción o reacciones; c) cuando un procedimiento en sí conocido se efectúe bajo condiciones de trabajo en sí novedosas, en cuyo caso la solución reside en la técnica operativa; c) cuando mediante una o más reacciones practicadas en forma conocida, se tratan productos que nunca habían sido empleados para obtener el resultado perseguido. En este caso en el hallazgo de que los cuerpos son capaces de proporcionar el nuevo resultado (72). De ahí que puedan ser patentados procedimientos que comprenden sólo una etapa, una reacción única.

Es de notar que, en química las reacciones se producen en condiciones muy especiales, y algunas de ellas tienen efectos diferentes según sean las condiciones en que se efectúan. Por otra parte existen ciertas leyes que gobiernan las reacciones pero al mismo tiempo ocurre que la reacción que teóricamente es posible, no es realizable en la práctica, o que la consecuencia de una reacción, en lugar de ser la teóricamente previsible, sea en la práctica totalmente diferente. De ahí que el inventor de un procedimiento químico deba indicar en su patente las condiciones en que éste debe ser realizado, es decir, debe indicar cómo debe operarse, y debe dar algunos ejemplos de realización que demuestren que su invención no es teórica.

Por otra parte, a los efectos de la patentabilidad del procedimiento, no interesa que el inventor formule una teoría que explique las reacciones o los resultados. Al derecho de patentes sólo le interesa la comprobación de que tales medios proveen tales resultados. Le interesa los hechos; no las teorías (73).

Es de notar que, para determinar la novedad de un procedimiento

(72) La decisión de la Corte Suprema norteamericana que sentó jurisprudencia en esta materia decía: "La mezcla de ciertas sustancias o el calentamiento de una sustancia hasta cierta temperatura, es un procedimiento. Si la forma de hacerlo, o el aparato en que debe ser hecho es suficientemente obvio como para sugerirse por sí mismo al conocedor es suficiente puntualizar en la patente, el proceso a ejecutar, sin dar detalles innecesarios. Si el modo de ejecución del proceso no es obvio, entonces una descripción de una forma particular en que puede ser ejecutado es suficiente. Por consiguiente debe haber una descripción del procedimiento y una del modo práctico de ejecutarlo". (Tilghman v. Proctor, 102, U.S. 707).

(73) "No es esencial que el inventor conozca la naturaleza exacta de los cambios químicos involucrados en su procedimiento si el procedimiento es nuevo y realizable"... El principio científico que "respalda al procedimiento no es la invención". (Diamond Rubber Co. v. Consolidated Rubber Tyre Co. 220 U.S. 428).

118