

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **NOVARTIS AG**

Dirección **Lichtstrasse 35**

Nacionalidad o Domicilio **CH -4056 Basilea,
Suiza**

Lugar de Constitución **Suiza**

Teléfono **41613241111** Fax **41613227532**

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**

Teléfono **6 162051/81** Fax **6 161889**

E-mail **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

CC ☒

NIT ☐

CE ☐

Otro ☐

Número **39 779 452T P 68228**

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP01/04115 Fecha Abril 10, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/76573 A2 Fecha Octubre 18, 2001

6 TÍTULO (54) COMBINACIÓN DE AL MENOS DOS COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LOS GRUPOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AT-1 O UN INHIBIDOR ACE O UN INHIBIDOR DE LA HMG-CO-A REDUCTASA.

6 Clasificación Internacional (51) A 61 K 31/00

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

Abril 12, 2000

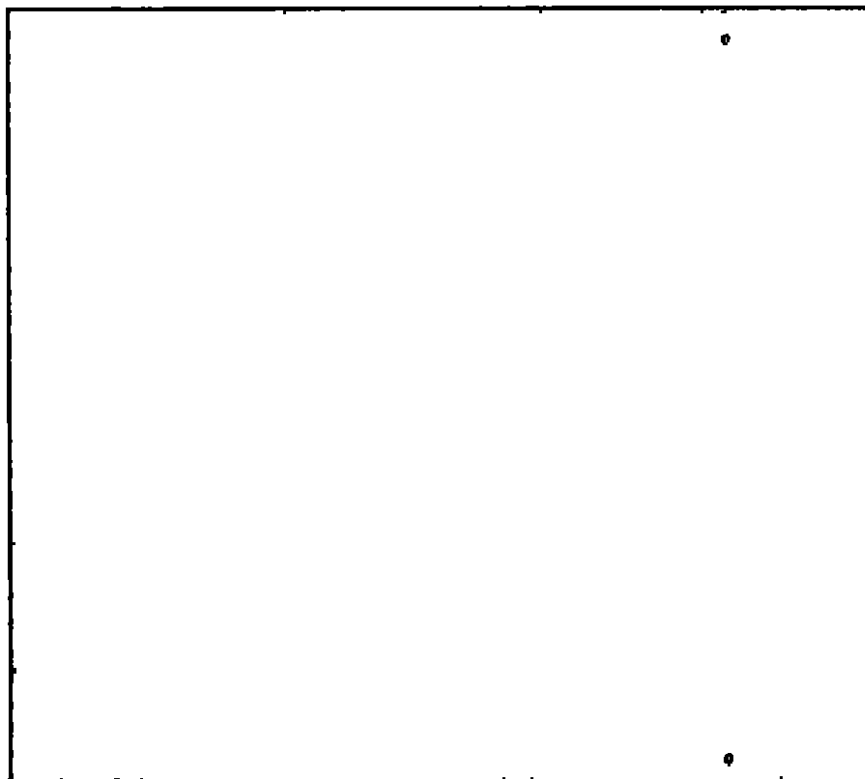
(31) Número de Solicitud

60/196,743

9 Comprobante de pago No 02 - 65.771 Fecha Octubre 2, 2002

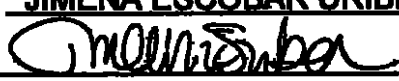
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17 398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No 17 398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA 

C C 39 779 452 DE Usaquén T P 68 228

As 2491/PGT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion 02091443 00000000 Folios 67
 Fecha (RND) 2002-10-11 13 50 57
 Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
 Dependencia 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,771
 FECHA : OCTUBRE 2 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCORIBIDE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4800815	01/10/2002	5,064,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	378,000 00
		TOTAL :	9 378,000 00

SON TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá D C Colombia

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **MARC DE GASPARO**
(2842 Rossemaison, Suiza);
- 2.) **KURT C. GRAVES**
(Chester, New Jersey 07930, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el
otorgamiento de Patente para la invención titulada
**"COMBINACIÓN DE AL MENOS DOS
COMPUESTOS SELECCIONADOS DE LOS
GRUPOS DE UN ANTAGONISTA DEL
RECEPTOR AT-1 O UN INHIBIDOR ACE O UN
INHIBIDOR DE LA HMG-CO-A REDUCTASA."**

Clase A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE

C C 39 779 452 de Usaquén.

TP 12.772

Cod 267

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

PCT/EP 0 1 / 0 4 1 1 5

International Application No.

1 0 APR 2001

International Filing Date

(10.04.01)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

4-31393A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION

Combination of Organic Compounds

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
CH

☐ This person is also inventor

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality CH

State (that is, country) of residence CH

This person is applicant
for the purposes of☐all designated
States☐all designated States except
the United States of America☐the United States
of America only☒the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis-Erfindungen
Verwaltungsgesellschaft m b H
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒

applicant only

☐

applicant and inventor

☐inventor only (if this check-box is
marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality AT

State (that is, country) of residence AT

This person is applicant
for the purposes of☐all designated
States☐all designated States except
the United States of America☐the United States
of America only☒the States indicated in
the Supplemental Box☒

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

☐

Address for correspondence Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the
space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DE GASPARO, Marc Es Planches 123a 2842 Rossemaison CH		This person is. ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) GRAVES, Kurt C 4 Woodhull Drive Chester, NJ 07930 US		This person is. ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is. ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is. ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked).

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).

- | | |
|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ LC Saint Lucia |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ LK Sri Lanka |
| ☒ AL Albania | ☒ LR Liberia |
| ☒ AM Armenia | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AT Austria | ☒ LT Lithuania |
| ☒ AU Australia | ☒ LU Luxembourg |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ LV Latvia |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ MA Morocco |
| ☒ BB Barbados | ☒ MD Republic of Moldova |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BR Brazil | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☒ BY Belarus | ☒ MN Mongolia |
| ☒ BZ Belize | ☒ MW Malawi |
| ☒ CA Canada | ☒ MX Mexico |
| ☒ CH and LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ CN China | ☒ NO Norway |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ CU Cuba | ☒ PL Poland |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ PT Portugal |
| ☒ DE Germany | ☒ RO Romania |
| ☒ DK Denmark | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ DM Dominica | ☒ SD Sudan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ SE Sweden |
| ☒ EC Ecuador | ☒ SG Singapore |
| ☒ ES Spain | ☒ SI Slovenia |
| ☒ FI Finland | ☒ SK Slovakia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ GD Grenada | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ GE Georgia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ GH Ghana | ☒ TR Turkey |
| ☒ GM Gambia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ HR Croatia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ HU Hungary | ☒ UA Ukraine |
| ☒ ID Indonesia | ☒ UG Uganda |
| ☒ IL Israel | ☒ US United States of America |
| ☒ IN India | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ IS Iceland | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ JP Japan | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ KE Kenya | ☒ ZA South Africa |
| ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | |
| ☒ KR Republic of Korea | |
| ☒ KZ Kazakhstan | |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ CO Colombia

Precautionary Designation Statement In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1 If in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information. In such case, write "Continuation of Box No. [Indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available. In such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked. In such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America. In such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV there are further agents. In such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If in Box No. V the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if in Box No. V the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part." In such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If in Box No. VI there are more than three earlier applications whose priority is claimed. In such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
 - (vii) If in Box No. VI the earlier application is an ARIPO application. In such case, write "Continuation of Box No. VI" specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement. In such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.
3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty. In such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of AT (Austria)
US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only

Box No. VI PRIORITY CLAIM		☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box		
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
Item (1) 12 April 2000 (12.04.00)	60/196743	US		
Item (2)				
Item (3)				

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s).

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used).	Request to use results of earlier search, reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority).	
ISA/ ISA/	Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets:	This international application is accompanied by the item(s) marked below
request 5	1 ☒ fee calculation sheet
description (excluding sequence listing part) 24	2 ☐ separate signed power of attorney will follow
claims 4	3 ☒ copy of general power of attorney reference number if any AV 36671 + 37588
abstract 1	4 ☐ statement explaining lack of signature
drawings 0	5 ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s) (1) will follow
sequence listing part of description 0	6 ☐ translation of international application into (language):
Total number of sheets 34	7 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
	8 ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form
	9 ☐ other (specify):
Figures of the drawings which should accompany the abstract: --	Language of filing of the international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)	
In the name of the applicants The representative	
<i>K Becker</i>	
21.03.2001	BECKER, Konrad, AV 36671 + 37588

For receiving Office use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application: (10.04.01)	10 APR 2001
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5 International Searching Authority (If two or more are competent): ISA/	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/76573 A2

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/00 (74) Agent BECKER, Konrad Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept. CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number PCT/EP01/04115
- (22) International Filing Date 10 April 2001 (10.04.2001) (81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data 60/196 743 12 April 2000 (12.04.2000) US
- (71) Applicant (*for all designated States except AT US*) NOVARTIS AG [CH/CH] Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*) NOVARTIS-ERFINDUNGEN [AT/AT] VERWALTUNGSGESELLSCHAFT m.b.H., Brunner Strasse 59 A 1235 Vienna (AT).
- (72) Inventors, and
- (73) Inventors/Applicants (*for US only*) DE GASPARO, Marc [CH/CH] Es Planches 123a, CH 2842 Rossmann (CH). GRAVES, Kurt, C. [US/US] 4 Woodhall Drive, Chester NJ 07930 (US)
- (84) Designated States (*regional*)^{*} ARIPO patent (CH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Brazilian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published.**
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 01/76573 A2

(54) Title COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract The invention relates to a combination of at least two therapeutic combination components selected from the group consisting of (i) an AT₁-receptor antagonist or an AT₁ receptor antagonist combined with a diuretic or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof (ii) a HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (iii) an ACE inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the prevention of, delay of progression of, treatment of selected diseases and conditions.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or (if two or more Authorities are competent) the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA

Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference
4-31393A/USN

International application No.

PCT/EP 01/04115

International filing date (day/month/year)

10 April 2001
(10.04.01)

(Earliest) Priority date (day/month/year)

12 April 2000
(12.04.00)

Title of invention

Combination of Organic Compounds

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address. (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality

CH

State (that is, country) of residence:

CH

Name and address. (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Novartis-Erfindungen
Verwaltungsgesellschaft m b.H
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

State (that is, country) of nationality

AT

State (that is, country) of residence:

AT

Name and address. (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

DE GASPARO, Marc
Es Planches 123a
2842 Rossemalson
CH

State (that is, country) of nationality

CH

State (that is, country) of residence:

CH

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GRAVES, Kurt C.
4 Woodhull Drive
Chester, NJ 07930
US

State (that is, country) of nationality

US

State (that is, country) of residence

US

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality

State (that is, country) of residence.

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality

State (that is, country) of residence.

Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality

State (that is, country) of residence.



Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlierName and address (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3 ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69 1(d)). (This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination, English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination

For International Preliminary
Examining Authority use only

received not received

- | | | | | |
|---|---|--------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | translation of international application | sheets | ☐ | ☐ |
| 2 | amendments under Article 34 | sheets | ☐ | ☐ |
| 3 | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | sheets | ☐ | ☐ |
| 4 | copy (or where required, translation) of statement under Article 19 | sheets | ☐ | ☐ |
| 5 | letter | sheets | ☐ | ☐ |
| 6 | other (specify) | sheets | ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 1 | ☒ fee calculation sheet | 4. | ☐ statement explaining lack of signature |
| 2 | ☐ separate signed power of attorney | 5 | ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. | ☐ copy of general power of attorney; reference number if any | 6. | ☒ other (specify) copy of Form PCT/IB/308 |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

11 Becker

17 10.2001

BECKER, Konrad, AV 38671 + 37588

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|----|---|
| 1 | Date of actual receipt of DEMAND |
| 2 | Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b) |
| 3. | ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below does not apply ☐ The applicant has been informed accordingly |
| 4. | ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5 |
| 5. | ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

P + TM Dept.

PATENT COOPERATION TREATY

15

28. Aug 2001

APPL M/D F/L PS/TS PCT
Kopien

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Dept.
CH-4002 Basel
SUISSENOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 22 August 2001 (22.08 01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-31393A/USN	
International application No. PCT/EP01/04115	International filing date (day/month/year) 10 April 2001 (10.04 01)

1 The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NOVARTIS AG Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 CH-4058 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 28, Switzerland Facsimile No.. (41-22) 740.14.35	Authorized officer N Wagner Telephone No.. (41-22) 338.83.38
---	--

16

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn: Becker, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

P - TM Dept			
29. Juli 2002			
APPL	M/D	F/L	PS/TS
Kopiert			

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 25/07/2002

Applicant's or agent's file reference
4-31393A/USN

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/EP 01/04115

International filing date
(day/month/year) 10/04/2001

Applicant

NOVARTIS AG

1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19

The applicant is entitled if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report however for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 740 14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

2 ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest: the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Further action(s) The applicant is reminded of the following

Shortly after 18 months from the priority date the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31 851 epo nl
Fax (+31 70) 340-3018

Authorized officer

Véronique Baillou

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

with EP-64

25 0202

17

Copy in 41 ✓
Lit search work in

8/02, RE

Applicant's or agent's file reference 4-31393A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No. PCT/EP 01/04115	International filing date (day/month/year) 10/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/04/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing

☐ contained in the international application in written form

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II)

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows.

COMBINATION OF AT LEAST TWO COMPOUNDS SELECTED FROM AN AT1-RECEPTORANTAGONIST OR AN ACE INHIBITOR OR A HMG CO A REDUCTASE INHIBITOR GROUPS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established according to Rule 36.2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/04115

146

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☒ Claims Nos 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Rule 39 1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
- 2 ☒ Claims Nos -
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows.

see additional sheet

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos
1 (partly), 2-3, 6-7 and 9 (partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

The use of wording in present claim 1 such as AT1 receptor antagonist, diuretic and ACE inhibitor relates to an extremely large number of possible compounds. Because of the use of functional definition, it is likely that all the compounds falling within the scope of the definition can not be searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows

1 Claims 1(partly), 2-3, 6-7 and 9(partly)

Use of a combination comprising an AT1-receptor antagonist eventually combined with a diuretic, and an ACE inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 1

2 Claims 1(partly), 2-3, 4-5 and 9(partly)

Use of a combination comprising an AT1-receptor antagonist eventually combined with a diuretic, and a HMG-Co-A reductase inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 1

3 Claims 1(partly), 4-5, 6-7 and 9(partly)

Use of a combination comprising a HMG-CoA reductase inhibitor, and an ACE inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 1

4 Claim 8(partly)

Use of an AT1-receptor antagonist eventually combined with a diuretic for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 8

5 Claim 8(partly)

Use of an ACE inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 8

6 Claim 8(partly)

Use of a HMG-CoA reductase inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases claimed in claim 8

21

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g., the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)).

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped) whether

- (i) the claim is unchanged
- (ii) the claim is cancelled
- (iii) the claim is new
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51].
"Claims 1 to 29 31 32, 34 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers claims 30, 33 and 36 unchanged new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11"
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added. or
"Claims 7 to 13 cancelled new claims 15 16 and 17 added" all other claims unchanged.
4. [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1 10 unchanged; claims 11 to 13 16 and 18 cancelled claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14 claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17 new claims 20 and 21 added"

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1))

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19 a demand for international preliminary examination has already been submitted the applicant must preferably at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2 first sentence) For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401)

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office see Volume II of the PCT Applicant's Guide

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/04115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/41 A61K31/40 A61K31/55 A61P9/08 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21 July 1999 (1999-07-21) claims 1-6,24-26 ---	1-3,6,7, 9
X	WO 97 36874 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP , DUDDU SARMA (US), PALEPU NAGESWARA R (US)) 9 October 1997 (1997-10-09) page 1, line 12, claims 11-13,20,21,42-47 page 8, line 20-32 ---	1-3,6,7, 9
X	WO 96 31234 A (CIBA GEIGY AG ,GASPARO MARC DE (CH), WEBB RANDY LEE (US), COHEN DA) 10 October 1996 (1996-10-10) page 1, paragraph 2; claims 1,2 --- -/--	1-3,6,7, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2002

Date of mailing of the international search report

12.5.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 6818 Patentamt 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31 70) 340-3018

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 01/04115

24

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 02032 A (MERCK & CO INC, MERCK SHARP & DOHME CHIBRET SN (FR); REMUZZI GIUSE) 23 January 1997 (1997-01-23) page 2, line 7-24; claims 1,2,4,7-12 page 3, line 19-25 ---	1-3,6,7, 9
X	US 5 981 470 A (AHMED ASIF SYED) 9 November 1999 (1999-11-09) column 8, line 33-39, claims 1-3 ---	1-3,6,7, 9
X	RUILOPE L M ET AL "SAFETY OF THE COMBINATION OF VALSARTAN AND BENAZEPRIL IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol 18, no 1, January 2000 (2000-01), pages 89-95, XP001056854 ISSN 0263-6352 abstract ---	1-3,6,7, 9
X	MERVAALA, EERO ET AL "Angiotensin-converting enzyme inhibition and AT1 receptor blockade modify the pressure-natriuresis relationship by additive mechanisms in rats with human renin and angiotensinogen genes " JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, (AUG , 1999) VOL 10, NO 8, PP 1669-1680 , XP001071075 abstract ---	1-3,6,7, 9
X	DE GASPARO, MARC (1) ET AL "Protective effects of the combination of non hypotensive doses of valsartan and enalapril in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction " JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY , (FEB , 2000) VOL 35, NO 2 SUPPL A, PP 248A MEETING INFO 29TH ANNUAL SCIENTIFIC SESSION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY ANAHEIM, CALIFORNIA, USA MARCH 12-15, 2000, XP001061413 the whole document -----	1-3,6,7, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04115

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0930076	A	21-07-1999	
		AU 714618 B2	06-01-2000
		AU 3459597 A	09-02-1998
		EP 0930076 A1	21-07-1999
		HU 9903166 A2	28-09-2000
		NO 990166 A	15-03-1999
		NZ 333723 A	29-09-2000
		US 2002013308 A1	31-01-2002
		CA 2261040 A1	22-01-1998
		CN 1230122 A	29-09-1999
		CZ 9900102 A3	16-06-1999
		EP 1175902 A1	30-01-2002
		WO 9802183 A1	22-01-1998
		JP 10081632 A	31-03-1998
WO 9736874	A	09-10-1997	
		AP 901 A	23-11-2000
		AU 726694 B2	16-11-2000
		AU 2547097 A	22-10-1997
		BG 102822 A	30-11-1999
		BR 9708336 A	03-08-1999
		CN 1332167 A	23-01-2002
		CN 1214682 A	21-04-1999
		CZ 9803101 A3	17-03-1999
		EP 0889880 A1	13-01-1999
		HU 9902769 A2	28-03-2000
		JP 2000508632 T	11-07-2000
		NO 984583 A	28-09-1998
		NZ 332008 A	28-05-1999
		PL 329046 A1	01-03-1999
		SK 132298 A3	10-03-1999
		TR 9801954 T2	21-12-1998
		TW 434239 B	16-05-2001
		WO 9736874 A1	09-10-1997
		US 2001031877 A1	18-10-2001
		ZA 9702686 A	29-09-1997
WO 9631234	A	10-10-1996	
		AU 5399096 A	23-10-1996
		BR 9604818 A	09-06-1998
		CA 2214143 A1	10-10-1996
		CN 1181019 A	06-05-1998
		CZ 9703138 A3	14-01-1998
		WO 9631234 A1	10-10-1996
		EP 0820302 A1	28-01-1998
		HU 9801593 A2	28-01-1999
		JP 11503139 T	23-03-1999
		NO 974400 A	23-09-1997
		PL 322529 A1	02-02-1998
		SK 133897 A3	04-02-1998
		TR 9701121 T1	21-03-1998
WO 9702032	A	23-01-1997	
		AU 716519 B2	24-02-2000
		AU 6291696 A	05-02-1997
		CA 2224451 A1	23-01-1997
		EP 0835106 A1	15-04-1998
		JP 11500894 T	03-08-1999
		WO 9702032 A1	23-01-1997
US 5981470	A	09-11-1999	
		AU 699747 B2	10-12-1998
		AU 2625595 A	04-01-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04115

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5981470	A	CA 2192061 A1	14-12-1995
		EP 0764021 A1	26-03-1997
		WO 9533454 A1	14-12-1995
		JP 10501799 T	17-02-1998

**COMBINACION DE AL MENOS DOS COMPUESTOS SELECCIONADOS
DE LOS GRUPOS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR AT-1 O UN
INHIBIDOR ACE O UN INHIBIDOR DE LA HMG-CO-A REDUCTASA**

- 5 La invención se refiere a una combinación de al menos dos componentes terapéuticos en combinación seleccionados del grupo que consiste en
- 10 (i) un antagonista del receptor AT₁, o un antagonista del receptor AT₁ combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (iii) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 15 para utilizarse en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica,
- 20 hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto al miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación enseguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, y

además, en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular

La invención se refiere además a una composición farmacéutica para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de

5 una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia posterior a infarto al miocardio,

10 enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación enseguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, y además, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de

15 embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular, que comprende

(a) una combinación de al menos dos componentes terapéuticos en combinación seleccionados del grupo que consiste en

(i) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_2 , combinado con un diurético, o en cada caso, una sal

20 farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(iii) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

25 (b) un portador

La invención se refiere además a un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una
5 cantidad efectiva de un antagonista del receptor AT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de un antagonista del receptor AT₁ y un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

La invención se refiere además a un método para la
10 prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 La invención se refiere además a un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo

La invención se refiere además a un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una
25 composición farmacéutica que comprende

una combinación de al menos dos agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de

- (i) un antagonista del receptor AT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 5 (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (iii) un inhibidor de ACEI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

La invención se refiere además al uso de

- 10 (a) cualquiera de
 - (i) un antagonista del receptor AT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
 - 15 (iii) un inhibidor de ACEI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
- (b) una combinación de
 - (i) un antagonista del receptor AT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - 20 (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
 - (iii) un inhibidor de ACEI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de

- (α) una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de hiperlipidemia y dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia posterior a infarto al miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación enseguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, o
- 5
- (β) disfunción endotelial con o sin hipertensión, y
- 10
- (γ) embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular

Se entiende que los antagonistas del receptor AT_1 (también denominados antagonistas del receptor de angiotensina II) son los ingredientes activos que se enlazan con el subtipo del receptor de angiotensina II, el receptor AT_1 , pero no dan como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT_1 , estos antagonistas se pueden emplear, por ejemplo, como antihipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva

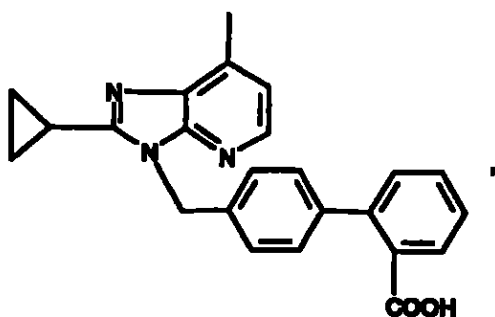
15

La clase de antagonistas del receptor AT_1 comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren especialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan,

20

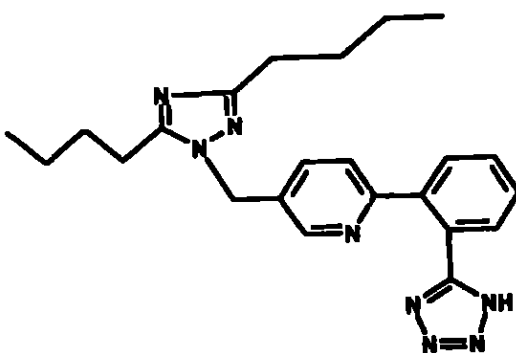
saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula

5



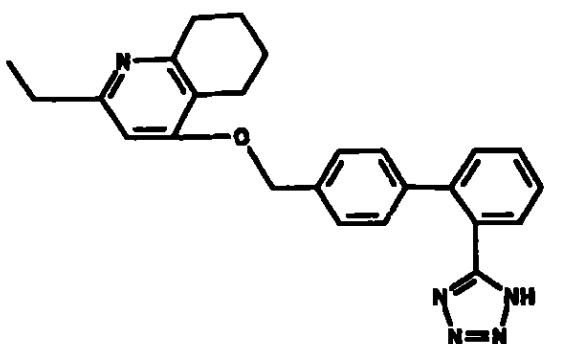
el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula

10



15 y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula

20



o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los antagonistas del receptor AT₁ preferidos son los agentes que se han comercializado, y se prefiere más el valsartan o una

25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidona. La más preferida es hidroclorotiazida.

El componente de combinación preferido del "antagonista del receptor AT₁ combinado con un diurético" es una combinación de valsartan o losartan, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, e hidroclorotiazida.

Se entiende que los inhibidores de HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de reductasa de β -hidroxil- β -metilglutaril-co-enzima-A) son los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípido, incluyendo el colesterol, en sangre.

La clase de inhibidores de HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina (anteriormente itavastatina), pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Los inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferidos son los agentes que se han comercializado, y se prefieren más la fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I hasta la angiotensina II con los denominados inhibidores

de ACE (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea, y por lo tanto, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca

5 congestiva

La clase de inhibidores de ACE comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril,

10 ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxeltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

Los inhibidores de ACE preferidos son los agentes

15 que se han comercializado, y se prefieren más benazepril y enalapril

Una composición preferida comprende la combinación de (i) el antagonista del receptor AT_1 , valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa seleccionado del grupo que consiste en fluvastatina,

20 atorvastatina, pitavastatina, y simvastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Se prefiere más la composición que comprende (i) valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) pitavastatina o simvastatina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. De la misma

25 manera se prefiere una composición correspondiente en donde el

valsartan es reemplazado con una combinación de valsartan con hidroclorotiazida

Una composición preferida comprende la combinación de (i) el antagonista del receptor AT₁, valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) el inhibidor de ACE benazepril o enalapril, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

Una composición preferida comprende la combinación de (i) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa seleccionado del grupo que consiste en fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, y simvastatina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y (ii) el inhibidor de ACE benazepril o enalapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se prefiere más la composición que comprende (i) pitavastatina o simvastatina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y (ii) benazepril o enalapril, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De la misma manera, se prefiere una composición correspondiente en donde el valsartan es reemplazado con una combinación de valsartan con hidroclorotiazida

La estructura de los agentes activos identificados anteriormente en la presente o posteriormente en la presente mediante los nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio de estándares "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se

incorpora a la presente como referencia Cualquier persona experta en la técnica está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto in vitro como in vivo

Los ingredientes activos correspondientes, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden utilizar en la forma de un solvato, tal como un hidrato, o incluyendo otros solventes, utilizados para la cristalización

Los compuestos que se van a combinar pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables Si estos compuestos tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente Los compuestos que tengan un grupo ácido, por ejemplo COOH) también se pueden formar sales con bases

Las actividades farmacéuticas efectuadas mediante la administración de los representantes de la clase de antagonistas del receptor AT₁ o inhibidores de ACE, respectivamente, o de la combinación de agentes activos utilizados de acuerdo con la presente invención, se pueden demostrar, por ejemplo utilizando modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente La persona experta en la técnica pertinente está absolutamente

capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente

5 La disfunción endotelial se está reconociendo como un factor crítico en las enfermedades vasculares. El endotelio tiene un papel bimodal como la fuente de diferentes hormonas o subproductos con efectos opuestos: vasodilatación y vasoconstricción, inhibición o promoción del crecimiento, fibrinólisis o trombogénesis,
10 producción de antioxidantes o agentes oxidantes. Los animales hipertensivos genéticamente predispuestos con disfunción endotelial constituyen un modelo válido para evaluar la eficacia de una terapia cardiovascular.

 La disfunción endotelial se caracteriza, por ejemplo, por
15 una mayor tensión oxidativa, que ocasiona una reducción de óxido nítrico, factores incrementados involucrados en la coagulación o fibrinólisis tales como inhibidor de activación de plasminógeno-1 (PAI-1), factor de tejido (TF), activador de plasminógeno de tejido (tPA), moléculas de adhesión incrementadas, tales como ICAM y
20 VCAM, factores de crecimiento incrementados, tales como bFGF, TGF β , PDGF, VEGF, ocasionando todos los factores crecimiento celular, inflamación, y fibrosis.

 El tratamiento, por ejemplo de la disfunción endotelial, se puede demostrar en la siguiente prueba farmacológica.

Material y Métodos

Ratas SHR machos de 20 a 24 semanas de edad, adquiridas en RCC Ltd (Fullingsdorf, Suiza) se mantienen en una habitación de temperatura y luz controladas, con acceso libre a alimento para ratas (Nafag 9331, Gossau, Suiza) y agua del grifo. El experimento se realiza de acuerdo con los lineamientos NIH, y está aprobado por la Canton Veterinary Office (Bew 161 Kantonaes Veterinárämt, Liestal, Suiza). Todas las ratas se tratan con el inhibidor de NO sintasa, L-NAME (Sigma Chemicals) administrado en agua potable (50 miligramos/litro) durante 12 semanas. La dosis diaria promedio de L-NAME calculada por el agua consumida fue de 2.5 miligramos/kilogramo/día (rango de 2.1-2.7).

Las ratas se dividen en 5 grupos: grupo 1, control (n=40), Grupo 2, valsartan (val5, 5 miligramos/kilogramo/día, n=40), Grupo 3, enalapril (enal, 1 miligramo/kilogramo/día, n=30), Grupo 4, una combinación (ena1val5) de enalapril (1 miligramo/kilogramo/día) y valsartan (5 miligramos/kilogramo/día, n = 30) y Grupo 5, valsartan (val50, 50 miligramos/kilogramo/día, n=30). Los fármacos se administran en fluido para beber. La dosis de enalapril se seleccionó del trabajo de Sweet y colaboradores (1987), indicando una sobrevivencia significativamente incrementada en las ratas con infarto al miocardio sanado. El efecto presor de Ang II en 1 miligramo/kilogramo obtenido en las ratas normotensivas de control, se reduce por el 49 por ciento y el 73 por ciento después del tratamiento con valsartan en 5 y 50 miligramos/kilogramo/día, respectivamente.

(Gervais y colaboradores, 1999) La respuesta al Ang I inyectada en ratas Wistar Kyoto previamente tratadas con enalapril en 1 miligramo/kilogramo/día, o valsartan en 5 miligramos/kilogramo/día, es similar

5 Se mide el peso corporal cada semana La presión sanguínea sistólica y el ritmo cardíaco se registran mediante pletismografía de la cola 3 y 2 semanas antes de iniciar el estudio, y 2 semanas después de la administración del fármaco Se recolecta la orina durante un período de 24 horas de las ratas mantenidas en jaulas
10 individuales (metabólicas) la semana anterior al inicio del tratamiento, y en las semanas 4 y 12, para la medición del volumen y la determinación de proteína, creatinina, sodio y potasio, utilizando métodos de laboratorio convencionales En los mismos puntos del tiempo, se retiran muestras de sangre del plexo retro-orbital (máximo 1
15 mililitro) para los ensayos de creatinina, Na^+ y K^+

Se sacrifican 10 ratas de cada grupo a las cuatro semanas para la recolección del riñón y el corazón para el análisis morfológico Las ratas restantes se sacrifican a las 12 semanas Se registra el peso cardíaco y del riñón Se realiza un muestreo de sangre terminal en
20 EDTA al 5 por ciento a las 4 (estudio de morfometría), y a las 12 (final del estudio) semanas para la determinación de aldosterona mediante radioinmunoensayo, utilizando un estuche DPC Coat-a-Count-Aldosterone-RIA (Bühlmann, Suiza)

Análisis Estadístico

Todos los datos se expresan como el promedio $\pm$ SEM. El análisis estadístico se realiza utilizando un ANOVA de una vía, seguido por una prueba de múltiples rangos de Duncan y una prueba de Newman-Keuls, para la comparación entre los diferentes grupos. Los resultados con un valor de probabilidad menor de 0.05 se consideran estadísticamente significativos.

Resultados

Inclusive con dosis no reductoras de la presión sanguínea, tanto el tratamiento con valsartan como con enalapril condujo a mejoras significativas en los índices de supervivencia (67 por ciento y 55 por ciento, respectivamente). La combinación del bloqueador del receptor AT_1 y el inhibidor de ACE condujo a un incremento todavía más dramático en el índice de supervivencia hasta el 85 por ciento. Nuevamente, este beneficio se presentó sin afectar a la presión sanguínea, que permaneció alrededor de 275 mmHg. Una alta dosis de valsartan (50 miligramos/kilogramo) que atenuó de una manera significativa el incremento en la presión sanguínea (presión sanguínea sistólica arriba de 250 mmHg), condujo a un índice de supervivencia del 95 por ciento. Los animales no tratados con bloqueo de NO sintasa crónico tuvieron un índice de mortalidad del 63 por ciento en 12 semanas.

En los animales no tratados, la alta mortalidad se puede atribuir principalmente al desarrollo de hipertensión maligna y

disfunción endotelial Los efectos más que aditivos sobre la supervivencia por el bloqueador del receptor AT₁ y el inhibidor de ACE en dosis no hipotensivas podrían estar relacionados con un bloqueo más completo del RAS del tejido Independientemente de cualquier
5 efecto sobre la presión sanguínea

La observación sorprendente es que, en este modelo, el bloqueo de RAS con bajas dosis de valsartan y enalapril, mejoró la supervivencia, a pesar de la disfunción persistente del riñón y de la alta presión sanguínea No hubo ninguna disminución en la proteinuria,
10 y ninguna reducción de las lesiones del riñón Las secciones de riñón y corazón mostraron glomeruloesclerosis, necrosis fibrinoide, y fibrosis Estos resultados demuestran claramente que la supervivencia de las SHR con disfunción endotelial es independiente del efecto reductor de la presión sanguínea del tratamiento, y puede estar relacionada con un
15 efecto directo sobre el endotelio

Se puede demostrar una mejora de regresión de aterosclerosis sin afectar los niveles de lípido en suero, por ejemplo, utilizando el modelo animal dado a conocer por H Kano y colaboradores en Biochemical and Biophysical Research
20 Communications 259, 414-419 (1999)

El que los compuestos y combinaciones de acuerdo con la presente invención se puedan utilizar para la regresión de una aterosclerosis inducida por dieta de colesterol, se puede demostrar utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C Jiang y
25 colaboradores, en Br J Pharmacol (1991), 104, 1033-1037

El que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención se puedan utilizar para el tratamiento de insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, se puede demostrar utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por D
5 Cohen y colaboradores, en Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32 87-95 (1998)

Los beneficios adicionales cuando se aplica la composición de la presente invención, son que se pueden utilizar dosis más bajas de los fármacos individuales para combinarse de acuerdo con la
10 presente invención, con el fin de reducir la dosificación, por ejemplo que las dosificaciones no solamente necesitan ser más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se
15 vayan a tratar

Lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que la administración combinada de la combinación de acuerdo con la presente invención da como resultado un efecto terapéutico benéfico, especialmente sinérgico (= más que un efecto aditivo), además,
20 beneficios que resultan del tratamiento combinado y efectos benéficos sorprendentes adicionales comparándose con una monoterapia aplicando solamente uno de los compuestos farmacéuticamente activos utilizados en las combinaciones dadas a conocer en la presente

En particular, lo más sorprendente es el descubrimiento
25 experimental de que la combinación de la presente invención da como

resultado un efecto terapéutico benéfico, especialmente sinérgico, pero también beneficios resultantes del tratamiento combinado, tales como una prolongación sorprendente de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico, y efectos benéficos sorprendentes sobre
5 las enfermedades y condiciones especificadas anteriormente en la presente o posteriormente en la presente

Los beneficios adicionales cuando se aplica la composición de la presente invención, son que se pueden utilizar dosis más bajas de los fármacos individuales que se van a combinar de acuerdo con la
10 presente invención, con el objeto de reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no necesitan ser solamente más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de
15 los pacientes que se vayan a tratar

De preferencia, las cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención, se pueden administrar de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, por separado, o
20 en una combinación fija

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se puede utilizar para el uso simultáneo o el uso en secuencia en cualquier orden, para el uso separado o como
25 una combinación fija

La presente invención de la misma manera se refiere a un "estuche de partes", por ejemplo, en el sentido de que los componentes que se van a combinar de acuerdo con la presente invención, se pueden dosificar de una manera independiente, o
5 mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos de
10 tiempo, y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De preferencia, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de
15 los componentes.

La invención se refiere además a un paquete comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

20 Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermas, comprendiendo las preparaciones el compuesto farmacológico activo ya sea solo o junto con sustancias farmacéuticas auxiliares acostumbradas. Por ejemplo, las preparaciones
25 farmacéuticas consisten en de aproximadamente el 0.1 por ciento al 90

por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento del compuesto activo. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también ocular, están, por ejemplo, en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas, tabletas, cápsulas, o supositorios, y también ampollitas. Estas se preparan de una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización, o liofilización. Por consiguiente, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral mediante la combinación del compuesto activo con excipientes sólidos, si se desea se granula una mezcla que se haya obtenido, y se requiere o es necesario, se procesa la mezcla o se granula en tabletas o en núcleo de tabletas recubiertas después de haberse agregado sustancias auxiliares adecuadas.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, la especie homeotérmica, la edad y/o la condición individual.

Las dosificaciones preferidas de los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son dosificaciones terapéuticamente efectivas, especialmente aquellas que estén comercialmente disponibles.

Normalmente, en el caso de la administración oral, se debe estimar una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 360 miligramos, por ejemplo, para un paciente de un peso de aproximadamente 75 kilogramos.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, la especie homeotérmica, la edad, y/o la condición individual

El valsartan, como un representante de la clase de antagonistas del receptor AT_1 , se suministrará en la forma de una
5 unidad de dosificación adecuada, por ejemplo una cápsula o tableta, y que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 320 miligramos de valsartan, que se puede aplicar a los pacientes. La aplicación del ingrediente
10 activo puede ocurrir hasta tres veces al día, empezando, por ejemplo, con una dosis diaria de 20 miligramos ó 40 miligramos de valsartan, incrementándose a 80 miligramos diariamente, y además hasta 160 miligramos diariamente, y hasta 320 miligramos diariamente. De preferencia, el valsartan se aplica dos veces al día con una dosis de
15 80 miligramos o de 160 miligramos, respectivamente, cada una. Se pueden tomar dosis correspondientes, por ejemplo en la mañana al medio día, o en la tarde.

En el caso de los inhibidores de HMG-Co-A reductasa, las formas unitarias de dosificación preferidas de inhibidores de
20 HMG-Co-A reductasa son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 120 miligramos, de preferencia cuando se utiliza fluvastatina, por ejemplo, 20 miligramos, 40 miligramos, u 80 miligramos (equivalentes al ácido libre) de fluvastatina, por ejemplo
25 administrados una vez al día.

En el caso de los inhibidores de ACE, las formas unitarias de dosificación preferidas de inhibidores de ACE son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprenden, por ejemplo, de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, de preferencia 5 miligramos, 10 miligramos, 20 miligramos, ó 40 miligramos de benazepril, de aproximadamente 6.5 miligramos a 100 miligramos, de preferencia 6.25 miligramos, 12.5 miligramos, 25 miligramos, 50 miligramos, 75 miligramos, ó 100 miligramos de captopril, de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 20 miligramo, de preferencia 2.5 miligramos, 5 miligramos, 10 miligramos, ó 20 miligramos de enalapril, de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, de preferencia 10 miligramos ó 20 miligramos de fosinopril, de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 4 miligramos, de preferencia 2 miligramos ó 4 miligramos de perindopril, de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, de preferencia 5 miligramos, 10 miligramos, ó 20 miligramos de quinapril, o de aproximadamente 1.25 miligramos a aproximadamente 5 miligramos, de preferencia 1.25 miligramos, 2.5 miligramos, ó 5 miligramos de ramipril. Se prefiere la administración t i d

Se prefieren especialmente las combinaciones de dosis bajas

Los siguientes ejemplos ilustran la invención anteriormente descrita, sin embargo, no se pretende restringir el alcance de esta invención de ninguna manera

Ejemplo de Formulación 1

Tabletas Recubiertas de Película

5	Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
	Granulación		
	Valsartan [=ingrediente activo]	80 00	
10	Celulosa microcristalina/Avicel PH 102	54 00	NF, Ph Eur
	Crospovidona	20 00	NF, Ph Eur
	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0 75	Ph Eur/ NF
	Estearato de Magnesio	2 5	NF, Ph, Eur
	Mezcla		
15	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0 75	Ph Eur/ NF
	Estearato de magnesio	2 00	NF, Ph Eur
	Recubrimiento		
20	Agua purificada ¹⁾	-	
	DIOLACK rojo pálido 00F34899	7 00	
	Masa total de la tableta	167 00	

¹⁾ Se remueve durante el procesamiento

La tableta recubierta con película se fabrica, por ejemplo, como sigue

Una mezcla de valsartan, celulosa microcristalina, crospovidona, partes de sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, dióxido de silicio, y estearato de magnesio, se mezcla previamente en una mezcladora de difusión, y luego se tamiza a través de un molino de malla. La mezcla resultante se premezcla nuevamente en una mezcladora de difusión, se compacta en un compactador de rodillo, y luego se tamiza a través de un molino de malla. A la mezcla resultante, se le agrega el resto de la sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, y la mezcla final se hace en una mezcladora de difusión. Toda la mezcla se comprime en una máquina formadora de tabletas giratoria, y las tabletas se recubren con una película utilizando rojo pálido Diolack en una charola perforada

15

20

25

Ejemplo de Formulación 2**Tabletas recubiertas con película**

5	Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
	Granulación		
	Valsartan [=ingrediente activo]	160 00	
	Celulosa microcristalina/Avicel PH 102	108 00	NF, Ph Eur
	Crospovidona	40 00	NF, Ph Eur
10	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1 50	Ph Eur/ NF
	Estearato de Magnesio	5 00	NF, Ph, Eur
	Mezcla		
15	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1 50	Ph Eur/ NF
	Estearato de magnesio	4 00	NF, Ph Eur
	Recubrimiento		
	Castaño Claro Opadry 00F33172	10 00	
20	Masa total de la tableta	330 00	

La tableta recubierta con película se fabrica, por ejemplo,
como se describe en el Ejemplo de Formulación 1

Ejemplo de Formulación 3

Tabletas recubiertas con película

5	Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
	Núcleo fase interna		
10	Valsartan [=ingrediente activo]	40 00	
	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal [=agente mejorador de flujo]	1 00	Ph Eur, USP/NF
	Estearato de magnesio [= lubricante]	2 00	USP/NF
	Crospovidona [Desintegrante]	20 00	Ph Eur
	Celulosa microcristalina [= agente aglutinante]	124 00	USP/NF
15	Fase externa		
	Sílice coloidal anhidro/dióxido de silicio coloidal [=agente mejorador de flujo]	1 00	Ph Eur, USP/NF
	Estearato de magnesio [Lubricante]	2 00	USP/NF
	Recubrimiento de película		
20	Castaño Opadry® OOF 16711 ¹⁾	9 40	
	Agua purificada ²⁾	-	
	Masa total de la tableta	199 44	

¹⁾ La composición del agente colorante castaño Opadry® OOF16711 se tabula más adelante

²⁾ Se remueve durante el procesamiento

Composición Opadry

	Ingrediente	Composición aproximada, %
	Oxido de hierro, negro (C I No 77499, E 172	0 50
5	Oxido de hierro, castaño (C I No 77499, E 172	0 50
	Oxido de hierro, rojo (C I No 77491, E 172	0 50
	Oxido de hierro, amarillo (C I 77492, E 172	0 50
	Macrogolum (Ph Eur)	4 00
	Dióxido de titanio (C I No 77891, E 171	14 00
10	Hipromelosa (Ph Eur)	80 00

La tableta recubierta con película se fabrica, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo de Formulación 1

15 Ejemplo de Formulación 4

Cápsulas

	Componentes	Composición por Unidad (mg)
	Valsartan [=ingrediente activo]	80 00
20	Celulosa microcristalina	25 10
	Crospovidona	13 00
	Povidona	12 50
	Estearato de magnesio	1 30
25	Laurilsulfato de sodio	0 60

	Cubierta	
	Oxido de hierro, rojo (C I No 77491, EC No E 172)	0 123
5	Oxido de hierro, amarillo (C I No 77492, EC No E 172)	0 123
	Oxido de hierro, negro (C I No 77499, EC No E 172)	0 245
	Dióxido de titanio	1 540
	Gelatina	74 969
10	Masa total de la tableta	209 50

La tableta se fabrica, por ejemplo, como sigue

Granulación/Secado

- 15 El Valsartan y la celulosa microcristalina se granulan por pulverización en un granulador de lecho fluidizado, con una solución de granulación consistente en povidona y laurilsulfato de sodio disueltos en agua purificada. El granulado obtenido se seca en una secadora de lecho fluidizado.

20 Molienda/Mezcla

El granulado seco se muele junto con la crospovidona y el estearato de magnesio. Luego la masa se mezcla en una mezcladora de tipo de tornillo cónico durante aproximadamente 10 minutos.

Encapsulación

Las cápsulas de gelatina duras vacías se rellenan con los gránulos mezclados a granel bajo condiciones de temperatura y humedad controladas. Las cápsulas rellenas se desempolvan, se inspeccionan visualmente, se verifica su peso, y se ponen en cuarentena hasta que sea decidido por el departamento de garantía de calidad.

Ejemplo de Formulación 5

Cápsulas

	Componentes	Composición por Unidad (mg)
10	Valsartan [=ingrediente activo]	160 00
	Celulosa microcristalina	50 20
	Crospovidona	26 00
	Povidona	25 00
	Estearato de magnesio	2 60
15	Laurilsulfato de sodio	1 20
	Cubierta	
	Oxido de hierro, rojo (C I No 77491, EC No E 172)	0 123
20	Oxido de hierro, amarillo (C I No 77492, EC No E 172)	0 123
	Oxido de hierro, negro (C I No 77499, EC No E 172)	0 245
	Dióxido de titanio	1 540
	Gelatina	74 969
25	Masa total de la tableta	342 00

La formulación se fabrica, por ejemplo, como se describe en el
Ejemplo de Formulación 4

Ejemplo de Formulación 6

5 **Cápsula de Gelatina Dura**

Componentes		Composición por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]		80 00
Laurilsulfato de sodio		0 60
Estearato de magnesio		1 30
10	Povidona	12 50
	Crospovidona	13 00
	Celulosa microcristalina	21 10
	Masa total de la tableta	130.00

15

20

25

Ejemplos 7 a 11

5	Ejemplo	7	8	9	10	11
	Componentes	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)	Cantidad por unidad (mg)
	Granulación					
	Sustancia de fármaco Valsartan	80 000	160 000	40 000	320 000	320 000
	Celulosa microcristalina (NF, Ph Eur)-/Avicel PH 102	54 000	108 000	27 000	216 000	216 000
10	Croscovidona (NF, Ph Eur)	15 000	30 000	7 500	80 000	60 000
15	Sílice Coloidal Anhidro (Ph Eur)-/Dióxido de silicio coloidal(NF)/Aerosil 200	1 500	3 000	0 750	3 000	6 000
	Estearato de magnesio (NF, Ph Eur)	3 000	6 000	1 500	10 000	12 000
	Mezcla					
20	Sílice Coloidal Anhidro (Ph Eur)-/Dióxido de silicio coloidal NF)/Aerosil 200	—	—	—	3 000	-
	Estearato de magnesio NF, Ph Eur	1 500	3 000	0 750	8 000	6 000
	Peso del Núcleo/mg	155 000	310 000	77 500	640 000	620 000
	Recubrimiento	-	-	3 800	15 000	16 000

Ejemplo 12

Cápsula de gelatina dura

	Componente	Cantidad por Unidad [mg]
5	Cápsula	
	Fluvastatina-sodio ¹⁾	21 481 ²⁾
	Carbonato de calcio	62 840
	Bicarbonato de sodio	2 000
	Celulosa microcristalina	57 220
10	Almidón pregelatinizado	41 900
	Agua purificada ³⁾	C S
	Estearato de magnesio	1 050
	Talco	9 430
	Peso Objetivo del Relleno de la Cápsula	195 92
15	Cubierta de Cápsula	
	Cubierta de Cápsula de Gelatina Dura	48 500
	Tinta de la Marca (previamente impresa)	
	Tinta blanca	Traza
	Tinta roja	Traza
20	Peso Objetivo de la Cápsula	244 42

1) incluye un excedente del 2 por ciento para la humedad

2) 20 miligramos de ácido libre son equivalentes a 21 06 miligramos de sal de Na

25 3) parcialmente removida durante el procesamiento

Ejemplo 13

Cápsula de gelatina dura

	Componente	Cantidad por Unidad [mg]
5	Fluvastatina-sodio ¹⁾	42 962 ¹⁾²⁾
	Carbonato de calcio	125 680
	Bicarbonato de sodio	4 000
	Celulosa microcristalina	114 440
	Almidón pregelatinizado	83 800
10	Agua purificada ³⁾	C S
	Estearato de magnesio	2 100
	Talco	18 860
	Peso Objetivo del Relleno de la Cápsula	391 840
	Cubierta de Cápsula	
15	Cubierta de Cápsula de Gelatina Dura	76 500
	Tinta de la Marca (previamente impresa)	
	Tinta blanca	Traza
	Tinta roja	Traza
20	Peso Blanco de la Cápsula	468 34

¹⁾ incluye un excedente del 2 por ciento para la humedad

²⁾ 20 miligramos de ácido libre son equivalentes a 21 06 miligramos de sal de Na

³⁾ parcialmente removida durante el procesamiento

Elemplo 14

Tabletas recubiertas de película, redondas, ligeramente biconvexas, con orillas biseladas

	Componente	Cantidad por Unidad [mg]
5	Núcleo de Tableta	
	Fluvastatina-Sodio ¹⁾	84 24 ²⁾
	Celulosa microcristalina/polvo fino de celulosa microcristalina	111 27
10	Hipromelosa/Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100LVP CR, HPMC100 cps)	97 50
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel XHF)	16 25
	Carbonato ácido de potasio/bicarbonato de potasio	8 42
	Povidona	4 88
15	Estearato de magnesio	2 44
	Peso del Núcleo de Tableta	326 00
	Recubrimiento	
	Premezcla de recubrimiento–Amarillo Opadry (00F22737)	9 75
20	Peso Total	334 76
	Agua purificada ³⁾	C S

¹⁾ 84 24 miligramos de la sal sódica de fluvastatina son equivalentes a 80 miligramos de ácido libre de fluvastatina

²⁾ para ajustarse por la humedad (LOD)

25 ³⁾ se remueve durante el procesamiento

Ejemplo 15

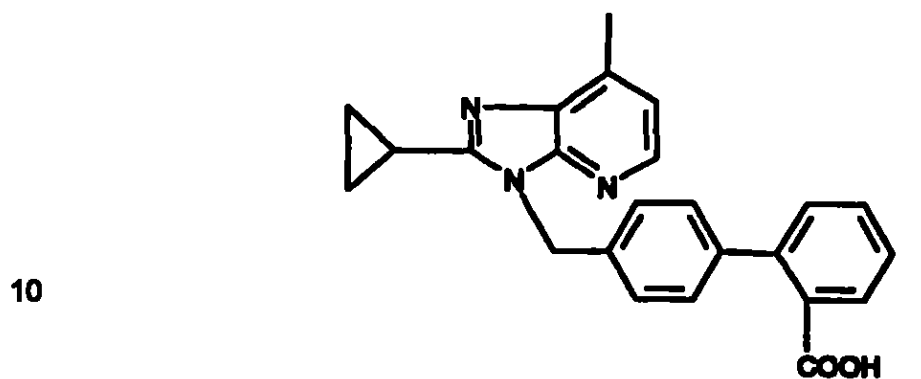
**Tabletas recubiertas con película, redondas, biconvexas,
de orillas biseladas**

	Componente	Peso Unitario/ volumen [mg]	Peso , Unitario/ volumen [mg]	Peso Unitario/ volumen [mg]	Peso Unitario/ volumen [mg]
5	Clorhidrato de benazepril	5 00	10 00	20 00	40 00
	Monohidrato de lactosa, NF	142 00	132 00	117 00	97 00
10	Almidón pregelatinizado, NF	8 00	8 00	8 00	8 00
	Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil, M-5)	1 00	1 00	1 00	1 00
	Crospovidona, NF	3 00	3 00	3 00	3 00
	Celulosa microcristalina, NF	18 00	18 00	18 00	24 25
15	Aceite de ricino hidrogenado, NF	8 00	8 00		
	Estearato de magnesio, NF			8 00	1 75
	Color Amarillo-Castaño(suspensión) Rojo-castaño (suspensión)	-	2 00	0 50	0 50
20	Agua purificada, USP	traza	traza	traza	traza
	Color Opadry Amarillo Rosa	8 38	8 38	8 38	8 38
25	Total	193 38	190 38	183 88	183 88

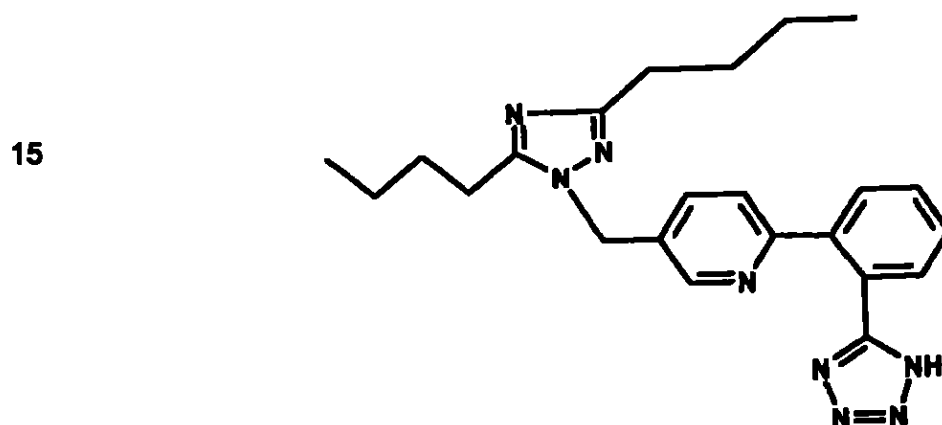
REIVINDICACIONES

1 El uso de una combinación de al menos dos
componentes terapéuticos en combinación seleccionados a partir del
5 grupo que consiste de
(i) un antagonista del receptor AT₁, o un antagonista del receptor AT₁,
combinado con un diurético, o en cada caso, una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos,
(ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, y
(iii) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo,
para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de
progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada
15 del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia,
ateroesclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes
mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,
hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto al miocardio,
enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad,
20 hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación enseguida de
hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas
enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, y
además, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de
embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular

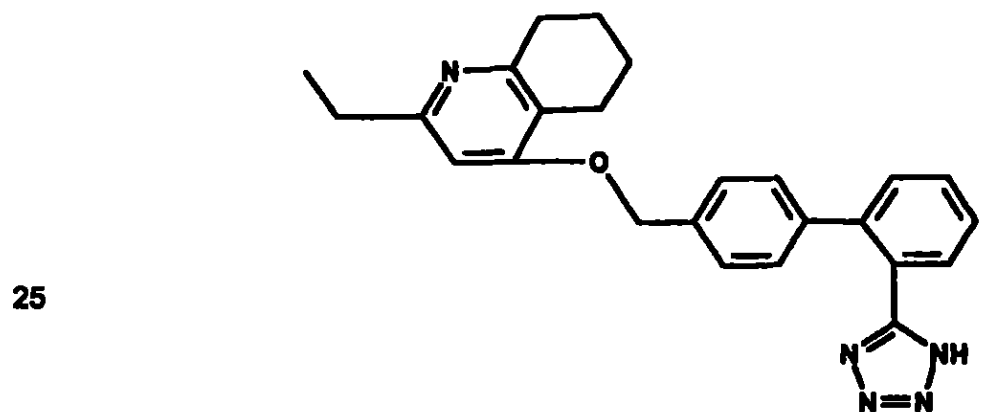
2 El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor AT₁ se selecciona del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de
5 la siguiente fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



20 y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

3 El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antagonista del receptor AT₁ es valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

4 El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el inhibidor de HMG-Co-A reductasa se selecciona del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas

5 El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inhibidor de HMG-Co-A reductasa es fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, o simvastatina

6 El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de ACE se selecciona del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, lisdapril lisinopril, moxetopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

7 El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de ACE es benazepril o enalapril, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

5 8 Un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de

(i) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_1 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

10 (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(iii) un Inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión

9 Una composición farmacéutica para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia y dislipidemia, 20 aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto al miocardio, enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidémica familiar, y remodelación enseguida de 25 hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas

enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión, y además, en la prevención, demora de progreso, o tratamiento de embolia, disfunción eréctil, y enfermedad vascular, la cual comprende

(a) una combinación de cuando menos dos componentes terapéuticos
5 en combinación seleccionados del grupo que consiste de

(i) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_1 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(iii) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) un portador

15 10 Un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano que lo necesite, una cantidad efectiva de

(a) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_1
20 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(b) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(c) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo, o

(d) una combinación de cuando menos dos componentes terapéuticos en combinación seleccionados del grupo que consiste en

- (i) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_1 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (iii) un inhibidor de ACEI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación de al menos dos componentes terapéuticos en combinación seleccionados del grupo que consiste de (i) un antagonista del receptor AT_1 , o un antagonista del receptor AT_1 combinado con un diurético, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (ii) un Inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un inhibidor de ACE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la prevención, demora de progreso o tratamiento de enfermedades y condiciones seleccionadas

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. () (✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud () (✓)
- Descripción de la invención. () (✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. () (✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. () (✓)

COMPLETA (✓) **INCOMPLETA** () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

✓ **ESQUEMA DE TRAZADO** ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsable



Fecha

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia