



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21 EXPEDIENTE N°

03-398889

64 TITULO COMBINACIONES SINERGICAS QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE HMGRA PARA
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

61 CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61K 31/65

71 SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO Basilea, Suiza

74 APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

73 BOGOTA, D C MAYO 13, 2008



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

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

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13241

Fecha Noviembre 15, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/40007 A1

Fecha Mayo 23, 2002

6 TÍTULO (54) COMBINACIONES SINÉRGICAS QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE
RENINA PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

6 Clasificación Internacional (51) A61K31/165

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

(32) Fecha

Noviembre 17, 2000

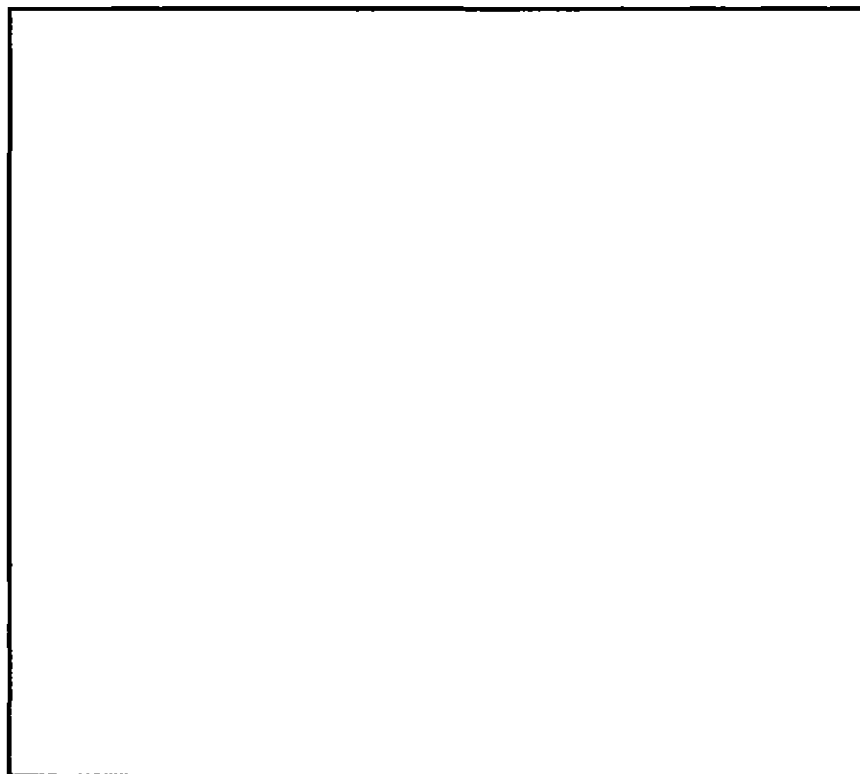
(31) Número de Solicitud

0028151.9

9 Comprobante de pago No. 03 - 17.317 Fecha Marzo 11, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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. 2552 PCT

1552



2

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicación : 03039889 00000000

Folios: 92

Fecha (AMD): 2003-05-13 16:22:30

Trámite : 011 PCT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 17,317
FECHA : MARZO 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6510321	07/03/2003	4,645,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS 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.)

WILLIAM HEWITT ✓
(Pottstown, Pensylvannia 19465, Estados Unidos de América);

2.)

DANIEL LUCIUS VASELLA
(Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza);

● 3.)

RANDY LEE WEBB
(Flemington, New Jersey 08822 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, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMBINACIONES SINÉRGICAS QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE RENINA PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**".

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only	
International Application No.	PCT/EP 01/13241 ✓
International Filing Date	(15.11.2001) 15 NOV 2001 ✓
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) 4-31652A	

Box No. I TITLE OF INVENTION Combination of Organic Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
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 Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
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.) Applicant's registration No. with the Office
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. Agent's registration No. with the Office
☐ 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)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
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.) HEWITT, William 2971 Coventryville Road Pottstown, PA 19465 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
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 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.) VASELLA, Daniel Lucius Novartis International AG Lichtstrasse 35 4056 Basel	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
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 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.) WEBB, Randy Lee 17 Honeyman Drive Flemington, NJ 08822 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
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 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.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
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

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

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

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

- | | | |
|--|---|--------------------------------|
| ☒ EC Ecuador | ☒ OM Oman | ☐ |
| ☒ PH Philippines | ☒ TW Taiwan (now ROC) | ☐ |

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, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, 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 to be indicated 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;*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
 - (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;*

Continuation of Box No. III
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.
 - (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 five 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.*
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.*

Sheet No. ...5...

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

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) 17 November 2000 (17.11.00)	0028151.9	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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 this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, 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 (Rule 4.10(b)(ii)):

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):

ISA /

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):

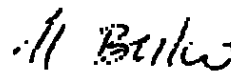
Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																											
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 8 description (excluding sequence listing part) : 32 claims : 5 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 44 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0 Total number of sheets : 44 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ other (specify):</td> <td></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney		3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):	
1. ☒ fee calculation sheet	1																										
2. ☐ original separate power of attorney																											
3. ☐ original general power of attorney																											
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586	2																										
5. ☐ statement explaining lack of signature																											
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1																										
7. ☐ translation of international application into (language):																											
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																											
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																											
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																											
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																											
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																											
10. ☐ other (specify):																											
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English																										
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>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).</i> In the name of the applicants The representative  14.11.2001 BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586																											
For receiving Office use only																											
1. Date of actual receipt of the purported international application: (15.11.01) 15 NOV 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 /	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:																										
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:																											

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40007 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/165,
A61P 9/00

International AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
WEBB, Randy, Lee [US/US]; 17 Honeyman Drive,
Flemington, NJ 08822 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13241

(22) International Filing Date:
15 November 2001 (15.11.2001)

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0028151.9 17 November 2000 (17.11.2000) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CQ~~, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(84) Designated States (*regional*): Eurasian 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).

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59 A-1235 Vienna (AT).

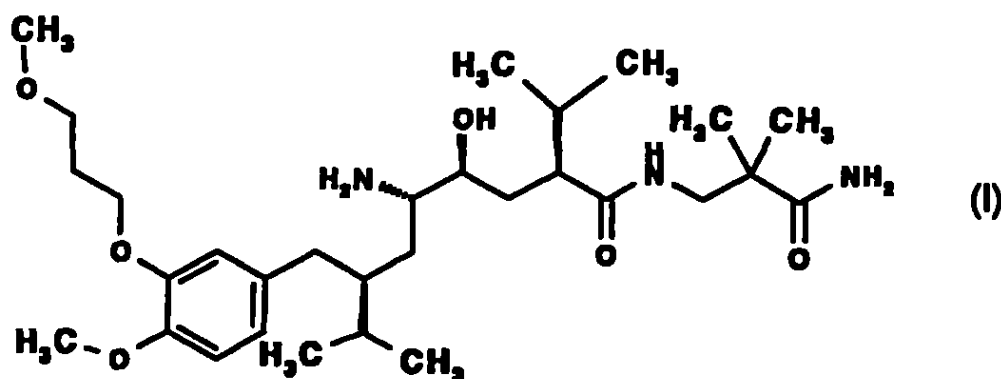
Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HEWITT, William
[US/US]; 2971 Coventryville Road, Pottstown, PA 19465
(US). VASELLA, Daniel, Lucius [CH/CH]; Novartis

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATIONS COMPRISING A RENIN INHIBITOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES



(57) Abstract: The invention relates to a combination comprising the renin inhibitor of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/40007 A1

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

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

Date of mailing
(day/month/year)

15/02/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31652A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/13241

International filing date
(day/month/year)

15/11/2001

Applicant

NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT

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 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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 60bis.1 and 60bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 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 19 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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Véronique Baillou

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 48.1).

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 48.2).

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.

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, 18 and 19 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 under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

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, where 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.

Athen examples

15

607 352
- 003 22

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31652A	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 01/13241	International filing date (day/month/year) 15/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/11/2000
Applicant NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT		

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 4 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:

SYNERGISTIC COMBINATIONS COMPRISING A RENIN INHIBITOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/165 A61P9/00

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

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)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, PASCAL, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 678 503 A (CIBA GEIGY AG) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application abstract	1-10
A	WO 91 17771 A (PFIZER) 28 November 1991 (1991-11-28) abstract page 1, line 27 -page 2, line 7	1-10
A	WO 92 10097 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 25 June 1992 (1992-06-25) abstract	1-10

☐ 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 referring 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.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2002

Date of mailing of the international search report

15/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vandenbogaerde, A

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-10 relate to an extremely large number of possible pharmaceutical compositions. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compositions claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compositions comprising the renin inhibitor of formula (I) or its hydrochloride or hemifumarate salt in combination with at least one compound mentioned in the description from page 2, paragraph 4 to page 7, paragraph 4, in particular the composition comprising the synergistic combination of the renin inhibitor compound of formula (I) in form of the hemi-fumarate salt and the ACE-inhibitor enalapril (cf. page 14 paragraph 1).

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/13241

18

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:

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.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0678503	A	25-10-1995	AT 183997 T 15-09-1999
			AU 1642095 A 26-10-1995
			AU 699616 B2 10-12-1998
			AU 1642195 A 26-10-1995
			AU 1642395 A 26-10-1995
			BR 1100656 A3 06-06-2000
			CA 2147044 A1 19-10-1995
			CA 2147052 A1 19-10-1995
			CA 2147056 A1 19-10-1995
			CN 1117960 A 06-03-1996
			CZ 9500976 A3 15-11-1995
			DE 59506707 D1 07-10-1999
			DK 678503 T3 20-03-2000
			EP 0678503 A1 25-10-1995
			EP 0678514 A1 25-10-1995
			EP 0678500 A1 25-10-1995
			ES 2137478 T3 16-12-1999
			FI 951771 A 19-10-1995
			FI 951772 A 19-10-1995
			FI 951773 A 19-10-1995
			GR 3031997 T3 31-03-2000
			HU 74074 A2 28-10-1996
			HU 72110 A2 28-03-1996
			HU 71701 A2 29-01-1996
			JP 8053434 A 27-02-1996
			JP 8081430 A 26-03-1996
			JP 8027079 A 30-01-1996
			NO 951441 A 19-10-1995
			NO 951442 A 19-10-1995
			NO 951443 A 19-10-1995
			NZ 270936 A 24-06-1997
			NZ 270938 A 26-11-1996
			NZ 270939 A 20-12-1996
			TW 402582 B 21-08-2000
			US 5606078 A 25-02-1997
			US 5659065 A 19-08-1997
			US 5559111 A 24-09-1996
			US 5654445 A 05-08-1997
			US 5646143 A 08-07-1997
			US 5627182 A 06-05-1997
			US 5705658 A 06-01-1998
			ZA 9503050 A 08-11-1995
			ZA 9503051 A 18-10-1995
			ZA 9503052 A 18-10-1995
WO 9117771	A	28-11-1991	AP 240 A 18-02-1993
			AT 148632 T 15-02-1997
			AU 653724 B2 13-10-1994
			AU 7859191 A 10-12-1991
			BG 61831 B1 31-07-1998
			BR 9106438 A 18-05-1993
			CA 2081564 A1 12-11-1991
			CN 1307901 A 15-08-2001
			CN 1056426 A ,B 27-11-1991
			DE 69124598 D1 20-03-1997
			DE 69124598 T2 28-05-1997
			DK 527879 T3 14-07-1997
			EG 19648 A 30-09-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9117771 A		EP 0527879 A1	24-02-1993
		ES 2097208 T3	01-04-1997
		GR 3022997 T3	30-07-1997
		HU 62804 A2	28-06-1993
		IE 911592 A1	20-11-1991
		IL 98055 A	31-10-1996
		JP 2635291 B2	30-07-1997
		JP 7048280 A	21-02-1995
		JP 7029938 B	05-04-1995
		KR 9705839 B1	21-04-1997
		NO 924321 A	08-01-1993
		NZ 238118 A	24-06-1997
		PT 97615 A ,B	31-03-1992
		RO 115786 B1	30-06-2000
		RU 2147875 C1	27-04-2000
		WO 9117771 A1	28-11-1991
		US 5821232 A	13-10-1998
		US 5663188 A	02-09-1997
		ZA 9103539 A	30-12-1992
WO 9210097 A	25-06-1992	AT 177634 T	15-04-1999
		AU 656551 B2	09-02-1995
		AU 9178291 A	08-07-1992
		CA 2098176 A1	14-06-1992
		DE 69131021 D1	22-04-1999
		DE 69131021 T2	12-08-1999
		DK 565634 T3	27-09-1999
		EP 0565634 A1	20-10-1993
		ES 2130170 T3	01-07-1999
		GR 3030293 T3	30-09-1999
		HK 1012209 A1	12-05-2000
		JP 5500371 T	28-01-1993
		JP 6503834 T	28-04-1994
		KR 222252 B1	01-10-1999
		WO 9210097 A1	25-06-1992
		US 5656650 A	12-08-1997

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with 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 4-31652A
International application No. PCT/EP 01/13241	International filing date (day/month/year) 15 November 2001 (15.11.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 17 November 2000 (17.11.00)
Title of Invention SYNERGISTIC COMBINATIONS COMPRISING A RENIN INHIBITOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES		
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. Applicant's registration No. with the Office
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.) HEWITT, William 2971 Coventryville Road Pottstown, PA 19465 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 01/13241

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.)*

VASELLA, Daniel Lucius
Novartis International AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel

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.)*

WEBB, Randy Lee
17 Honeyman Drive
Flemington, NJ 08822
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:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP 01/13241**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The 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 earlier.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.)*GROS, Florent
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.

Agent's registration No. with the Office

☐ 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 check-box 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:

- | | | |
|--|---|--------|
| 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 |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

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

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

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

07.05.2002

GROS, Florent AV 36871 + 37586

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):

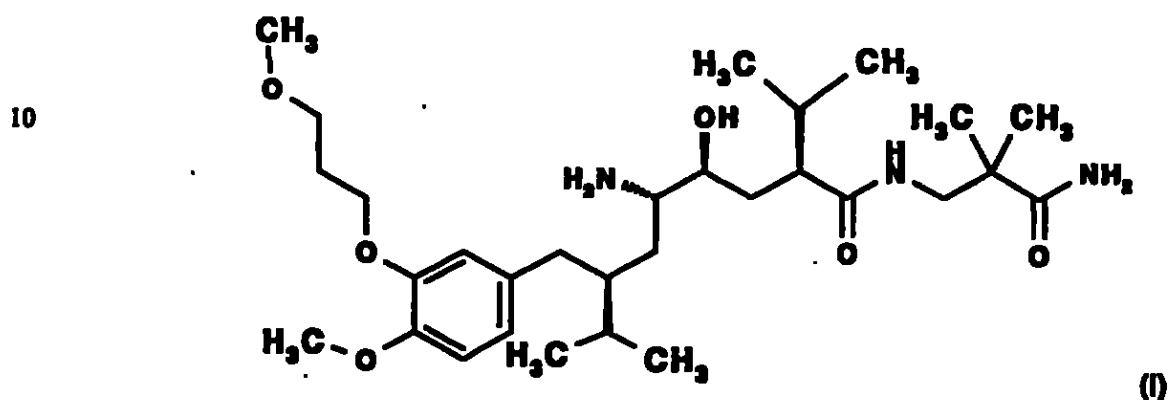
- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority 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:

**COMBINACIONES SINÉRGICAS QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE
RENINA PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

La invención se refiere a una combinación, tal como
5 una preparación combinada o una composición farmacéutica,
respectivamente, que comprende al inhibidor de renina de la
fórmula (I):



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se refiere en especial a una
combinación, tal como una preparación combinada o composición
farmacéutica, respectivamente, que comprende al inhibidor de
20 renina de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, y cuando menos un agente terapéutico
seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (ii) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "cuando menos un agente terapéutico" significará que, en adición al compuesto de la fórmula (I),
20 se pueden combinar uno o más, por ejemplo dos, además tres, ingredientes activos como se especifican de acuerdo con la presente invención.

La renina inhibe la acción de la enzima natural renina. Esta última pasa desde los riñones hacia la sangre,
25 en donde efectúa la disociación del angiotensinógeno,

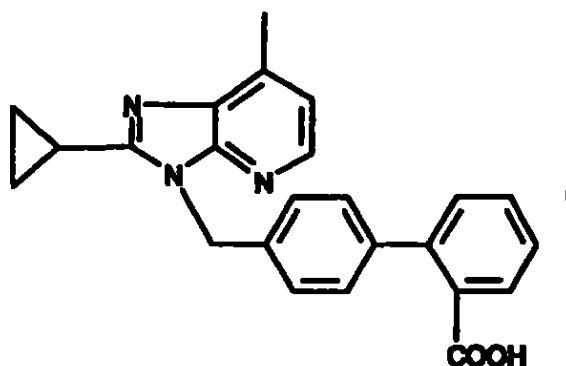
liberando el decapeptido angiotensina I, que luego se disocia en los pulmones, los riñones, y otros órganos, para formar el octapeptido angiotensinógeno II. El octapeptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación desde las glándulas adrenales de la hormona de retención del ion de sodio, aldosterona, junto con un incremento en el volumen del fluido extracelular. El incremento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina, provocan una reducción en la formación de la angiotensina I. Como un resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona de péptido activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

El inhibidor de renina de la Fórmula (I), químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida, se da a conocer específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A. Se prefiere especialmente la sal de hemi-fumarato de la misma.

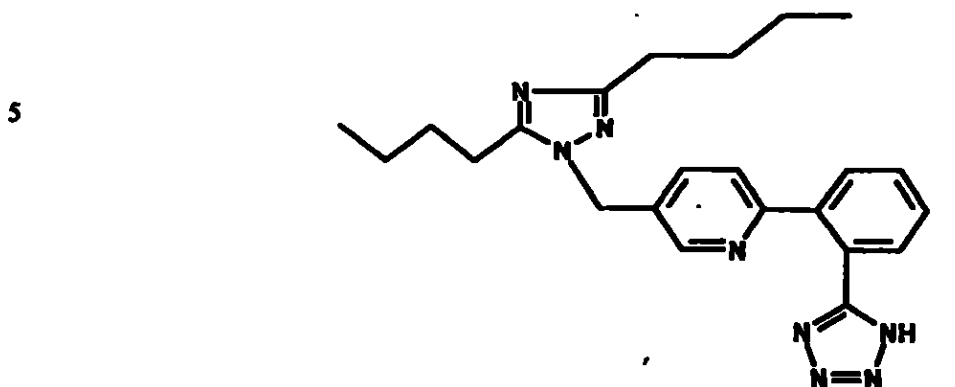
Se entiende que los antagonistas del receptor AT₁ (también denominados antagonistas del receptor de angiotensina II) son los ingredientes activos que se enlazan

con el subtipo de receptor AT_1 del receptor de angiotensina II, pero no dan como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT_1 , estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como
5 antihipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de antagonistas del receptor AT_1 comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren especialmente los no
10 peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan (ver la Patente Europea Número EP 443983) losartan (ver la Patente Europea Número EP253310), candesartan (ver la Patente Europea Número EP 459136),
15 eprosartan (ver la Patente Europea Número EP403159), irbesartan (ver la Patente Europea Número EP454511), olmesartan (ver la Patente Europea Número EP 503785), tasosartan (ver la Patente Europea Número EP539086), telmisartan (ver la Patente Europea Número EP 522314),
20 el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula:

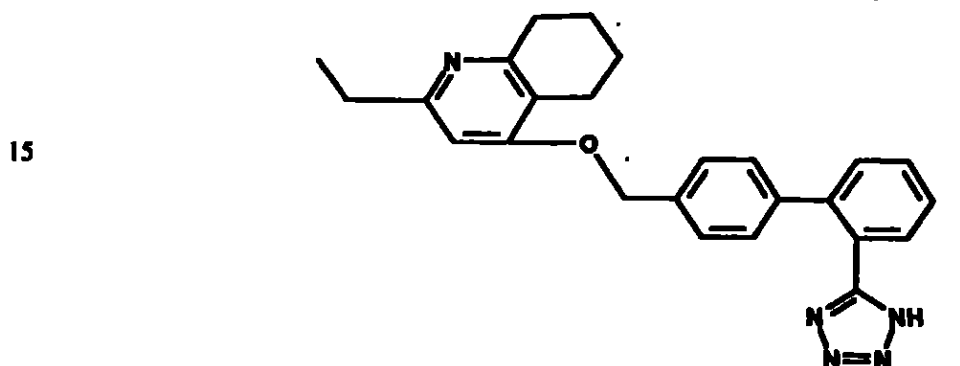


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:



10

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 AT_1 preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, y se prefiere más valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Se entiende que los inhibidores de HMG-Co-A

reductasa (también denominados inhibidores de β -hidroxi- β -metilglutaril-co-enzima-A reductasa) son los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípidos, incluyendo el colesterol en sangre.

5 La clase de inhibidores de HMG-Co-A reductasa comprende a los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer
10 mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

 Los inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferidos
15 son los agentes que se han comercializado, más preferiblemente es fluvastatina y pitavastatina; y también atorvastatina, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

 La interrupción de la degradación enzimática de la
20 angiotensina I hasta angiotensina II con los denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es una variante de éxito para la regulación de la presión sanguínea, y por lo tanto, también pone a
25 disposición un método terapéutico para el tratamiento de

insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer
5 mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y
10 trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina preferidos son los agentes que se han comercializado, y se prefieren más benazepril y enalapril.

15 La clase de bloqueadores del canal de calcio comprende esencialmente dihidropiridinas (DHPs) y los que no son dihidropiridinas, tales como los bloqueadores del canal de calcio del tipo diltiazem y del tipo verapamil.

Un bloqueador del canal de calcio útil en esta
20 combinación es de preferencia un representante de dihidropiridina seleccionado a partir del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y de preferencia es
25 un representante que no sea dihidropiridina, seleccionado a

partir del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil, y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos
5 bloqueadores del canal de calcio se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de pecho, o anti-arritmicos. Los bloqueadores del canal de calcio preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina,
10 nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y verapamil, o, por ejemplo, dependiendo del bloqueador del canal de calcio específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como la dihidropiridina se prefiere especialmente la amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial
15 su besilato. Un representante especialmente preferido de las que no son dihidropiridinas, es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el clorhidrato, del mismo.

El inhibidor de aldosterona-sintasa es una enzima
20 que convierte la corticosterona en aldosterona mediante la hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona y 18-OH-corticosterona hasta aldosterona. Se sabe que la clase de inhibidores de aldosterona-sintasa se aplica para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo
25 primario, y comprende tanto los inhibidores de aldosterona-

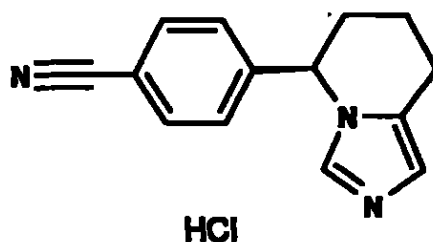
sintasa esteroïdales como no esteroïdales, prefiriéndose más los últimos.

Se da preferencia a los inhibidores de aldosterona-sintasa comercialmente disponibles, o a los inhibidores de
5 aldosterona-sintasa que han sido aprobados por las autoridades de salud.

La clase de inhibidores de aldosterona-sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los
10 compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en los inhibidores de aromatasa no esteroïdales, anastrozol, fadrozol (incluyendo su enantiómero-(+)), así como el inhibidor de aromatasa esteroïdal exemestano, o en cada caso, donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de
15 los mismos.

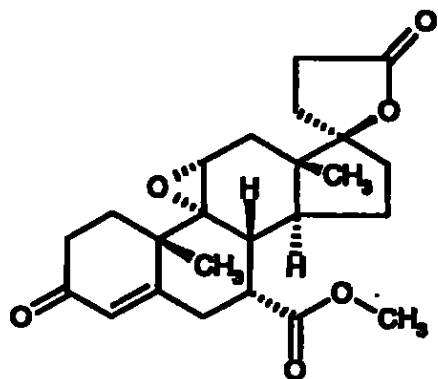
El inhibidor de aldosterona-sintasa no esteroïdal más preferido es el enantiómero-(+) del clorhidrato de fadrozol (Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4617307 y 4889861) de la fórmula:

20



25

Un antagonista del aldosterona esteroideal preferido es eplerenona (ver la Patente Europea Número EP 122232 A) de la fórmula:



ó espironolactona.

Los compuestos que tienen efectos inhibidores sobre tanto la enzima convertidora de angiotensina como sobre la endopeptidasa neutra, denominados inhibidores dobles de enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra, se pueden utilizar para el tratamiento de patologías cardiovasculares.

Un inhibidor doble de enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) preferido es, por ejemplo, omapatrilato (ver la Patente Europea Número EP 629627), fasidotril, o fasidotrilato, o Z 13752A (ver la Publicación Internacional Número WO 97/24342), o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La endotelina es un péptido vasoconstrictor
25 altamente potente sintetizado y liberado por endotelio

vascular. La endotelina existe en tres isoformas (ET-1, ET-2, y ET-3). (ET significará cualquiera o todas las isoformas de ET). Se han reportado niveles elevados de ET en el plasma de los pacientes con, por ejemplo, hipertensión esencial. El
5 antagonista del receptor de endotelina se puede utilizar para inhibir los efectos vasoconstrictores inducidos por ET.

Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (ver la Patente Europea Número EP 526708 A), enrasentan (ver la Publicación Internacional Número WO
10 94/25013), atrasentan (ver la Publicación Internacional Número WO 96/06095), en especial clorhidrato de atrasentan, darusentan (ver la Patente Europea Número EP 785926 A), BMS 193884 (ver la Patente Europea Número EP 702012 A), sitaxentan (ver la Patente de los Estados Unidos de
15 Norteamérica Número US 5594021), en especial sitaxentan sódico, YM 598 (ver la Patente Europea Número EP 882719 A), S 0139 (ver la Publicación Internacional Número WO 97/27314), J 104132 (ver la Patente Europea Número EP 714897 A o la Publicación Internacional Número WO 97/37665), además,
20 tezosentan (ver la Publicación Internacional Número WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado a partir del grupo que consiste en
25 clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y

clorotalidón. El más preferido es hidroclorotiazida.

Se prefieren las combinaciones, tales como las preparaciones combinadas o las composiciones farmacéuticas, respectivamente, que comprenden al inhibidor de renina de la
5 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y como segundo agente activo, un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en valsartan, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benazepril, enalapril, amlodipina, en especial su besilato, el enantiómero (+) de
10 fabrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxentan, en especial sitaxentan sódico, darusentan, e hidroclorotiazida.

Además se prefieren las combinaciones, tales como preparaciones combinadas o composiciones farmacéuticas, respectivamente, que comprendan al inhibidor de renina de la
15 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en valsartan, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benazepril, enalapril, amlodipina, en especial subesilato, el enantiómero (+) de fadrozol, eplerenona,
20 omapatrilato, Z 13752A, sitaxentan, en especial sitaxentan sódico, y darusentan, que además comprendan, como tercer agente activo, hidroclorotiazida.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la
25 edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de

las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). Su contenido correspondiente se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente
5 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 los modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

10 Los ingredientes activos correspondientes o las 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.

15 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 formar sales de adición de ácido correspondientes que tengan,
20 si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases.

Lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que la administración combinada del inhibidor
25 de renina de la fórmula (I) o una sal del mismo, con un

agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que
consiste en (i) a (ix), da como resultado no solamente un
efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, sino
también beneficios adicionales resultantes del tratamiento
5 combinado, y efectos benéficos sorprendentes adicionales,
comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de
los compuestos farmacéuticamente activos utilizados en las
combinaciones dadas a conocer en la presente.

En particular, lo más sorprendente es el
10 descubrimiento experimental de que la combinación de la
presente invención da como resultado no solamente un efecto
terapéutico benéfico, en especial sinérgico, sino también
beneficios adicionales resultantes del tratamiento combinado,
tales como una prolongación de eficacia sorprendente, una
15 variedad más amplia de tratamiento terapéutico, y efectos
benéficos sorprendentes sobre las enfermedades y condiciones
especificadas posteriormente en la presente.

Se puede demostrar, mediante modelos de prueba
establecidos, y en especial los modelos de prueba descritos
20 en la presente, que la combinación del inhibidor de renina de
la fórmula (I) con un agente terapéutico seleccionado a
partir del grupo que consiste en (i) a (ix), da como
resultado una prevención más efectiva o de preferencia un
tratamiento de las enfermedades especificadas en lo
25 siguiente. En particular, se puede demostrar, mediante los

modelos de prueba establecidos, y en especial los modelos de prueba descritos en la presente, que la combinación de la presente invención da como resultado una prevención más efectiva o de preferencia un tratamiento de las enfermedades
5 especificadas posteriormente en la presente.

Si se toman simultáneamente, esto da como resultado no solamente un efecto terapéutico benéfico mejorado adicional, en especial sinérgico, sino también beneficios adicionales resultantes del tratamiento simultáneo, tales
10 como una prolongación de eficacia sorprendente, una variedad más amplia de tratamientos terapéuticos, y efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos aumento de peso, sobre las enfermedades y condiciones asociadas con diabetes mellitus, para un número de combinaciones como se describen en la
15 presente. Más aún, para un paciente humano, en especial para las personas ancianas, es más conveniente y más fácil recordar tomar dos tabletas al mismo tiempo, por ejemplo antes de un alimento, que escalonadas en el tiempo, es decir, de acuerdo con un programa de tratamiento más complicado. De
20 una manera más preferible, ambos ingredientes activos se administran como una combinación fija, es decir, como una sola tableta, en todos los casos descritos en la presente. El tomar una sola tableta es todavía más fácil de manejar que el tomar dos tabletas al mismo tiempo. Adicionalmente, el
25 empaque se puede llevar a cabo con menos esfuerzo.

El término "sinérgico", como se utiliza en la presente, significa que el efecto logrado con los métodos y composiciones de la presente invención es mayor que la suma de los efectos que resultan de los métodos y composiciones
5 que comprendan a los ingredientes activos de esta invención por separado.

La persona experta en la técnica pertinente está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante y estándar, para probar las indicaciones
10 terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

Las actividades farmacéuticas efectuadas mediante la administración de los representantes de la clase de antagonistas del receptor AT_1 o inhibidores de la enzima
15 convertidora de angiotensina, 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 el campo
20 pertinente está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba animal relevante, con el fin de probar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

Los efectos benéficos sobre la presión sanguínea,
25 por ejemplo, se pueden demostrar en el modelo de prueba dado

a conocer en R.L. Webb y colaboradores, en J. Hypertension, 16:843-852, 1998.

Métodos:

5 La combinación de conformidad con la presente invención, que comprende al compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar mediante diferentes vías de administración, pero en este ejemplo se prueba utilizando una infusión continua
10 mediante minibombas osmóticas subcutáneamente implantadas. Cada agente se puede probar sobre un amplio rango de dosificaciones para determinar el nivel de fármaco óptimo para cada agente en combinación con el fin de provocar la máxima respuesta. Para estos estudios, se prefiere utilizar
15 grupos de tratamiento consistentes en cuando menos seis animales por grupo. Cada estudio se lleva mejor a cabo en donde se determinen los efectos del grupo de tratamiento en combinación al mismo tiempo en que se evalúen los componentes individuales. Aunque se pueden observar efectos del fármaco
20 con la administración aguda (tal como 1 día), es preferible observar las respuestas en un establecimiento crónico, como se muestra más adelante, en donde los experimentos se hicieron durante un período de observación de 2 a 3 semanas. El estudio a largo plazo es de una duración suficiente para
25 permitir que se presente el desarrollo completo de las

respuestas compensadoras y, por consiguiente, el efecto observado más posiblemente ilustrará las respuestas reales del sistema de prueba que represente los efectos sostenidos o persistentes. Los efectos sobre la presión sanguínea
5 ilustrados más adelante, representan un efecto antihipertensivo sinérgico cuando se utilizan los dos agentes en combinación.

Análisis Estadístico:

La terapia de combinación se puede comparar con
10 aquélla de los grupos de monoterapia, mediante la determinación del cambio máximo en la presión sanguínea o en el área debajo de la curva (AUC) para el cambio en la presión sanguínea a través del tiempo en cada uno de los grupos de tratamiento. Todos los valores están representados como el
15 promedio del grupo $\pm$ SEM. Se obtiene un significado estadístico cuando $p < 0.05$. Los valores del área debajo de la curva para cada uno de los grupos de tratamiento se pueden comparar estadísticamente utilizando un ANOVA de una vía mediante el análisis post-hoc apropiado, por ejemplo llevando
20 a cabo una prueba de Tukey.

Resultados:

La presión sanguínea se puede reducir hasta un grado similar utilizando dosificaciones más bajas de cada uno de los componentes, cuando se dan en combinación, que cuando
25 se administran monoterapias individuales. Un descubrimiento

inesperado adicional es que se puede reducir la presión sanguínea hasta un mayor grado con la combinación que cuando se da solo el compuesto individual de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una
5 dosificación más alta.

Estos efectos benéficos, por ejemplo, se pueden demostrar en el modelo de prueba dado a conocer por G. Jeremic y colaboradores, en J. Cardovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996.

10 Por ejemplo, se puede encontrar el potencial valioso de la combinación de la presente invención para la prevención y el tratamiento de infarto de miocardio (incluyendo la indicación posterior a infarto de miocardio para demorar el progreso hasta insuficiencia cardíaca
15 congestiva) utilizando el siguiente modelo de prueba.

Diseño del Estudio

En el estudio que se va a realizar, se utiliza oclusión de arteria coronaria permanente (CAO) en ratas como un modelo de infarto de miocardio agudo. Los experimentos se
20 llevan a cabo con cinco grupos de tratamiento caracterizados por los siguientes rasgos:

- animales falsamente operados,
- CAO + vehículo,
- CAO + compuesto de la fórmula (I) o una sal
25 farmacéuticamente aceptable, en especial el hemi-fumarato,

del mismo,

- CAO + inhibidor de aldosterona-sintasa,
- CAO + compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el hemi-fumarato,
- 5 del mismo, + inhibidor de aldosterona-sintasa.

Se pueden aplicar las siguientes dosis y vías de administración:

Para el enantiómero-(+) del clorhidrato de
10 fadrozol,

minibombas osmóticas Alza de 0.4 miligramos/kilogramo/día.

Durante el estudio, se miden las siguientes variables:

- 15 • volumen de la cámara ventricular izquierda,
- densidad de colágeno intersticial y perivascular en miocardio ventricular izquierdo dispersado,
- contenido de proteína COL-I y COL-III en miocardio ventricular izquierdo dispersado mediante mancha Western,
- 20 • área de sección transversal y longitud de cardiomiocitos en secciones de miocardio ventricular izquierdo,
- concentraciones en plasma de renina y aldosterona,
- concentración en orina de sodio, potasio, y aldosterona,
- presión sanguínea en animales conscientes,
- 25 • presión sanguínea del ventrículo izquierdo y de la

carótida en los animales anestesiados.

Metodología

Tamaño del infarto: Las secciones histológicas transversales de 6 micras de grosor del ventrículo izquierdo, se tiñen con nitroazultetrazolio, y se adquieren mediante una cámara de video blanco y negro, XC-77CE CCD (Sony). La imagen resultante se procesa en un sistema de análisis de imágenes KS 300 (Carl Zeiss Vision) utilizando un software específicamente desarrollado (Porzio y colaboradores, 1995). Un solo operador ciego al tratamiento define interactivamente los límites del septo interventricular, y se identifica semiautomáticamente el área infartada en cada sección como el área de tejido ventricular no teñido. El software calcula automáticamente para cada componente de la sección ventricular definida como la cámara, el septo, el área infartada, la pared ventricular izquierda infartada, y la pared ventricular izquierda viable, un conjunto de parámetros geométricos (Porzio y colaboradores, 1995).

Histología: Los corazones se fijan *in situ*, mediante perfusión retrógrada con formaldehído al 4 por ciento con el pH regulado después del paro en diástoles mediante inyección intravenosa de KCl 0.5 M. Después de la fijación, se pesan por separado el ventrículo izquierdo (LV) y la pared libre del ventrículo derecho; el diámetro más

largo del ventrículo izquierdo se mide con un calibre. Las secciones histológicas del ventrículo izquierdo se tiñen con hematoxilina y eosina para el examen cualitativo y para cuantificar el área de sección transversal de cardiomiocitos con una rutina de análisis de imágenes semi-automatizada. El depósito de colágeno intersticial en el ventrículo izquierdo se evalúa sobre secciones teñidas de rojo Sirius con una rutina de análisis de imágenes semi-automatizada (Masson y colaboradores, 1998).

10 **Contenido de colágeno en el miocardio ventricular izquierdo dispersado:** el tejido ventricular izquierdo en el miocardio dispersado se homogeneiza, se somete a electroforesis PAGE-SDS, y se electromancha sobre una membrana de nitrocelulosa. Las manchas se exponen a anticuerpos primarios, es decir, antisuero de colágeno tipo I ó tipo III de conejo anti-rata (Chemicon). Los anticuerpos primarios son reconocidos por los anticuerpos secundarios conjugados con fosfatasa alcalina (para el colágeno tipo I) o con peroxidasa (colágeno tipo III).

20 **Volumen de la cámara ventricular izquierda:** el volumen de la cámara ventricular izquierda se determina en los corazones parados en diástole (KCl) y fijados en formalina bajo una presión hidrostática equivalente a la presión diastólica final del ventrículo izquierdo medida. Se inserta una varilla métrica en el ventrículo izquierdo para

medir la longitud interna del ventrículo izquierdo. Los diámetros transversales de la cámara ventricular izquierda se miden en dos secciones transversales de 1 milímetro de grosor cerca de la base y el ápice del ventrículo (Jeremic y colaboradores, 1996). El volumen de la cámara se calcula a partir de una ecuación que integre los diámetros transversales y la longitud interna.

Hemodinámica ventricular izquierda y sistémica: Se inserta un transductor de presión de micropunta (Millar SPC-320) conectado a un registrador (Windograft, Gould Electronics) en la arteria carótida derecha, para registrar las presiones sanguíneas sistólica y diastólica. El transductor de presión se avanza hacia adentro del ventrículo izquierdo para medir las presiones sistólica ventricular izquierda (LVSP) y diastólica final (LVEDP), la primera derivada de la presión ventricular izquierda a través del tiempo ($+dP/dt$) y el ritmo cardíaco.

Presión sanguínea no invasiva: Se miden la presión sanguínea sistólica y el ritmo cardíaco mediante el método de manguito de cola (Letica LE 5002) en ratas conscientes.

Electrolitos, hormonas en orina: Las ratas se alojan individualmente en jaulas metabólicas, y se recolecta la orina de 24 horas sobre 1 mililitro de HCl 6N. Se mide la recuperación de agua. Se extraen las catecolaminas de la orina sobre columnas Bondelut C₁₀ (Varian), separadas mediante

HPLC (Apex II C18, 3 micras, columna analítica de 50x4.5 milímetros, Jones Chromatography), y se cuantifican con un detector electroquímico (Coulochem II, ESA) (Goldstein y colaboradores, 1981). Se determina la aldosterona en plasma y en orina, y la angiotensina II en plasma, con radioinmunoensayos específicos (Aldoctk-2, DiaSorin, and Angiotensin II, Nichols Diagnostics). El sodio y el potasio en orina se miden mediante fotometría de flama.

Tamaño de la Muestra

10 10 animales analizables en cada uno de los grupos de tratamiento son suficientes para detectar las diferencias biológicamente significativas. Solamente se incluyen las ratas con un tamaño de infarto de cuando menos el 10 por ciento del área seccional del ventrículo izquierdo en el análisis final.

La disfunción endotelial se está reconociendo como un factor crítico en las enfermedades vasculares. El endotelio juega 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, producción de antioxidantes y agentes oxidantes. Los animales hipertensos 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 una mayor tensión oxidativa, que ocasiona una reducción de óxido nítrico, mayores factores involucrados en la coagulación o fibrinólisis, tales como inhibidor activador 5 de plasminógeno-1 (PAI-1), factor de tejido (TF), activador de plasminógeno de tejido (IPA), aumento de moléculas de adhesión, tales como ICAM y VCAM, aumento de factores de crecimiento, tales como bFGF, TGFb, PDGF, VEGF, ocasionando todos los factores crecimiento celular, inflamación y 10 fibrosis.

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

Materiales y Métodos

15 Las SHR machos de 20 a 24 semanas de edad, adquiridas en RCC Ltd (Fullingsdorf, Suiza), se mantienen en una habitación con temperatura y luz controladas, con acceso libre a alimento para ratas (Nafag 9331, Gossau, Suiza) y agua del grifo. El experimento se lleva a cabo de acuerdo con 20 los lineamientos NIH y aprobados por la Oficina Veterinaria del Cantón (Bew 161, Kantonales Veterinäramt, Liestal, Suiza). Todas las ratas se tratan con el inhibidor de síntesis de NO, L-NAME (Sigma Chemicals), administrado en el agua para beber (50 miligramos/litro) durante 12 semanas. La 25 dosis diaria promedio de L-NAME calculada a partir del agua

consumida, fue de 2.5 miligramos/kilogramo/día (rango de 2.1-2.7).

Las ratas se pueden dividir en cinco grupos: Grupo 1, control (n = 40); Grupo 2, el compuesto de la formula (I) en la forma del hemi-fumarato (ren 1; n = 40); Grupo 3, enalapril (enal; n = 30); Grupo 4, una combinación (enalren1) de enalapril y el compuesto de la fórmula (I), en la forma del hemi-fumarato (n = 30); y Grupo 5, el compuesto de la fórmula (I) en la forma del hemi-fumarato (ren2 - dosis más alta; n = 30). Los fármacos se administran en fluido para beber, la dosis de enalapril se selecciona a partir del trabajo de Sweet y colaboradores (1987), que indica una sobrevivencia significativamente incrementada en ratas con infarto de miocardio sanado. El efecto presor de Ang II en 1 miligramo/kilogramo obtenido en las ratas normotensas de control, se puede reducir después del tratamiento con el compuesto de la fórmula (I), en la forma del hemi-fumarato (Gervais y colaboradores, 1999).

Se mide el peso corporal cada semana. La presión sanguínea sistólica y el ritmo cardíaco se registran mediante pletismografía de manguito en la cola 3 y 2 semanas antes de iniciar el estudio, y a las 2 semanas después de la administración del fármaco. Se recolecta la orina durante un período de 24 horas de las ratas mantenidas en jaulas 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 extraen muestras de sangre
5 del plexo retro-orbital (máximo 1 mililitro) para los ensayos de creatinina, Na^+ , y K^+ .

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

Análisis Estadístico:

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

Resultados:

Inclusive en dosis no reductoras de la presión sanguínea, tanto el compuesto de la fórmula (I) en la forma del hemi-fumarato como el tratamiento con enalapril, conducen
5 a mejoras significativas en los índices de sobrevivencia.

La observación sorprendente es que, en este modelo, el bloqueo del sistema de renina-angiotensina con dosis bajas de inhibidor de renina de la fórmula (I) y, por ejemplo, enalapril, mejoró la sobrevivencia, a pesar de la disfunción
10 renal persistente y la alta presión sanguínea. No hubo reducción en la proteinuria y no hubo reducción de las lesiones renales. Las secciones de riñón y corazón muestran glomeruloesclerosis, necrosis fibrinoide, y fibrosis. Estos resultados demuestran claramente que la sobrevivencia de las
15 SHR con disfunción endotelial es independiente del efecto reductor de la presión sanguínea del tratamiento, y pueden relacionarse con un efecto directo sobre el endotelio.

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

El que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención se puedan utilizar para la
25 regresión de una aterosclerosis inducida por dieta de

colesterol, se puede demostrar utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C. Jiang y colaboradores, en Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037.

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

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

20 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 en una combinación fija.

25 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 uso simultáneo o uso en secuencia en cualquier orden, para uso separado, o como una combinación fija.

5 De conformidad con lo anterior, la invención se refiere además a un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca
10 congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y
15 síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, incremento de
20 la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,
25 (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteínemia,

ateroesclerosis, e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma; además

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

5 (h) vasculopatía periférica;

el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, una cantidad conjuntamente efectiva de una combinación del inhibidor de renina de la fórmula (I),

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 (iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación del inhibidor de renina de la fórmula (I), o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 (iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético 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 a partir del grupo que consiste en:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, incremento de la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la

hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión, que comprende administrar la composición farmacéutica de la presente invención;

5 (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteínemia, aterosclerosis, e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma; además

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

10 (h) vasculopatía periférica.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en:

15 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

20 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los
25 ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, incremento de

la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la hipertensión;

5 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión, que comprende administrar la composición farmacéutica de la presente invención;

 (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, e hipercolesterolemia,

10 (e) glaucoma; además

 (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

 (g) retinopatía diabética, y

 (h) vasculopatía periférica;

 la cual comprende una combinación del inhibidor de
15 renina de la fórmula (I),

 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

 (i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

 (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 (viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

Otros beneficios 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 presente invención, para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no necesitan ser solamente con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y
25 requerimientos de 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 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 uso simultáneo o uso en secuencia en cualquier orden, para uso separado, o como una combinación fija.

Un aspecto adicional de la presente invención es un estuche para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la presente invención, el cual comprende:

(a) una cantidad del inhibidor de renina de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en los componentes (i) a (ix), o, en cada caso, donde sea apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una segunda forma de dosificación unitaria, etcétera; y

(c) un contenedor para contener las primera, segunda, etc., formas unitarias.

En una variación, 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 vayan a combinar de conformidad con la presente invención, se pueden dosificar independientemente o 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. Entonces, las partes del estuche de partes, por ejemplo, se pueden administrar de una manera simultánea o de una manera cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del 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 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 simultánea, separado, o en secuencia.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermos, comprendiendo las preparaciones al compuesto farmacológico activo ya sea solo o junto con sustancias auxiliares farmacéuticas acostumbradas. Por

ejemplo, las preparaciones 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, por ejemplo, están en formas de dosis unitarias, tales como tabletas recubiertas, tabletas, cápsulas o supositorios, y también ampolletas. Estas se preparan de una manera 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 si se requiere o es necesario, se procesa la mezcla o el granulado en tabletas o núcleos de tabletas recubiertas después de haber agregado las 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 para los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son dosificaciones terapéuticamente

efectivas, en especial aquéllas que estén comercialmente disponibles.

Normalmente, en el caso de la administración oral, se debe estimar una dosis diaria aproximada de
5 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
10 administración, la especie homeotérmica, la edad, y/o la condición individual.

La preparación farmacéutica se suministrará en una forma unitaria de dosificación adecuada, por ejemplo, una cápsula o tableta, y comprendiendo una cantidad que sea junto
15 con los componentes adicionales conjuntamente efectiva, por ejemplo.

Las dosis del inhibidor de renina de la fórmula (I) que se va a administrar a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de, por ejemplo, un peso corporal de
20 aproximadamente 70 kilogramos, en especial las dosis efectivas en la inhibición de la enzima renina, por ejemplo para reducir la presión sanguínea y/o para mejorar los síntomas del glaucoma, son de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 3 gramos, de preferencia de aproximadamente
25 10 miligramos a aproximadamente 1 gramo, por ejemplo de

aproximadamente 20 miligramos a 200 miligramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 4 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis para
5 adultos. La dosis necesaria para cada individuo se puede monitorear, por ejemplo midiendo la concentración en suero del ingrediente activo, y se puede ajustar hasta un nivel óptimo. Las dosis individuales comprenden, por ejemplo, 10, 40, ó 100 miligramos por paciente adulto.

10 Valsartan, como un representante de la clase de antagonistas del receptor AT_1 , se suministrará en la forma de una forma unitaria de dosificación adecuada, por ejemplo una cápsula o tableta, y comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo de aproximadamente 20
15 a aproximadamente 320 miligramos de valsartan, que se pueden aplicar a los pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede presentarse hasta tres veces al día, empezando, por ejemplo, con una dosis diaria de 20 miligramos ó 40 miligramos de valsartan, incrementando a 80 miligramos al día
20 y adicionalmente hasta 160 miligramos al día, y hasta 320 miligramos al día. De preferencia, valsartan se aplica dos veces al día con una dosis de 80 miligramos ó 160 miligramos, respectivamente, cada una. Las dosis correspondientes se pueden tomar, por ejemplo, en la mañana, al medio día, o en
25 la tarde. Se prefiere la administración dos veces al día.

En el caso de los inhibidores de HMG-Co-A reductasa, las formas unitarias de dosificación preferidas de los inhibidores de HMG-Co-A reductasa son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de 5 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, administrados una vez al día.

10 En el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las formas unitarias de dosificación preferidas de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de aproximadamente 5 15 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 20 de captopril; de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, 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 25 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 quinalapril; o de
5 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 tres veces al día.

Se prefieren en especial las combinaciones de dosis
10 baja.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención anteriormente descrita; sin embargo, no pretenden restringir el alcance de esta invención de ninguna manera.

15 **Ejemplo de Formulación 1:**

Tabletas Recubiertas de Película:

Componentes				Composición por Unidad (mg)	Estándares	
Granulación						
20	Valsartan [= ingrediente activo]				80.00	
	Celulosa microcristalina/Avicel PH 102				54.00	NF, Ph, Eur
	Crospovidona				20.00	NF, Ph, Eur
	Sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph.Eur/NF			
	Estearato de magnesio				2.5	NF, Ph, Eur
Mezcla						
25	Sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200				0.75	Ph. Eur/NF
	Estearato de magnesio				2.00	NF, Ph, Eur
	Recubrimiento					
	Agua purificada ^{*)}				-	
	Rojo pálido DIOLACK 00F34899				7.00	
Masa Total de la Tableta				167.00		

^{*)}Se remueve durante el procesamiento.

La tableta recubierta de película se fabrica, por ejemplo, como sigue:

5 Una mezcla de valsartan, celulosa microcristalina, crospovidona, parte de la sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, dióxido de silicio y estearato de magnesio, se premezcla en una mezcladora de difusión, y luego se tamiza a través de un molino cernidor. La mezcla
10 resultante se premezcla nuevamente en una mezcladora de difusión, se compacta en un compactador de rodillos, y luego se tamiza a través de un molino cernidor. A la mezcla resultante, se le agrega el resto de la sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, y se hace
15 la mezcla final 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 bandeja perforada.

20

25

Ejemplo de Formulación 2:

Tabletas Recubiertas de Película:

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
Sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200		1.50	Ph.Eur/NF
Estearato de magnesio		5.00	NF, Ph, Eur
Mezcla			
Sílice anhidra coloidal/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	
Masa Total de la Tableta		330.00	

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

77
70

Ejemplo de Formulación 3:

Tabletas Recubiertas de Película:

	Componentes	Composición por Unidad (mg)	Estándares
5	Núcleo: Fase Interna		
	Valsartan [= ingrediente activo]	40.00	
	Sílice anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [= Abrillantador]	1.00	Ph.Eur, USP/NF
10	Estearato de magnesio [= Lubricante]	2.00	USP/NF
	Crospovidona [Desintegrante]	20.00	Ph. Eur
	Celulosa microcristalina [= agente aglutinante]	124.00	USP/NF
	Fase Externa		
15	Sílice anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [= Abrillantador]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
	Estearato de magnesio [Lubricante]	2.00	USP/NF
	Recubrimiento de Película		
	Castaño Opadry® OOF 16711 ^{*)}	9.40	
	Agua Purificada ^{**)}	-	
20	Masa Total de la Tableta	199.44	

^{*)} La composición del agente colorante castaño Opadry® OOF16711 se tabula más adelante.

^{**)} Se remueve durante el procesamiento.

Composición Opadry®:

5	Ingrediente	Composición
		Aproximada %
10	Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
	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. No. 77492, E 172)	0.50
15	Macrogolum (Ph, Eur)	4.00
	Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
	Hipromelosa (Ph, Eur)	80.00

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

20

25

Ejemplo de Formulación 4:

Cápsulas:

5	Componentes	Composición por Unidad (mg)
	Valsartan [= ingrediente activo]	80.00
	Celulosa microcristalina	25.10
	Crospovidona	13.00
	Povidona	12.50
10	Estearato de magnesio	1.30
	Laurilsulfato de sodio	0.60
	Cubierta	
	Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
15	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
20	Gelatina	74.969
	Masa Total de la Tableta	209.50

La tableta se fabrica, por ejemplo, como sigue:

Granulación/Secado

25 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
5 lecho fluidizado.

Molienda/Mezcla

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

Encapsulación

Las cápsulas de gelatina dura vacías se rellenan con los gránulos a granel mezclados bajo condiciones de temperatura y humedad controladas. Las cápsulas llenadas se
15 desempolvan, se inspeccionan visualmente, se les verifica el peso, y se ponen en cuarentena hasta llegar al departamento de garantía de calidad.

20

25

Ejemplo de Formulación 5

Cápsulas:

	Componentes	Composición por Unidad (mg)
5	Valsartan [= ingrediente activo]	160.00
	Celulosa microcristalina	50.20
	Crospovidona	26.00
	Povidona	25.00
10	Estearato de magnesio	2.60
	Laurilsulfato de sodio	1.20
	Cubierta	
	Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
15	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
20	Gelatina	74.969
	Masa Total de la Tableta	342.00

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

76
75

Ejemplo de Formulación 6:

Cápsula de Gelatina Dura:

	Componentes	Composición por Unidad (mg)
5	Valsartan [= ingrediente activo]	80.00
	Laurilsulfato de sodio	0.60
	Estearato de magnesio	1.30
	Povidona	12.50
	Crospovidona	13.00
	Celulosa microcristalina	21.10
10	Masa Total de la Tableta	130.00

Ejemplos 7 a 11:

	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)
15	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
	Crospovidona (NF, Ph. Eur.)	15.000	30.000	7.500	80.000	60.000
	Sílice anhidra coloidal (Ph. Eur.)/Dióxido de silicio coloidal (NF)/Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000
20	Estearato de magnesio (NF, Ph. Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000
	Mezcla					
	Sílice anhidra coloidal (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/miligramos	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000
25	Recubrimiento	-	-	3.800	15.000	16.000

77
76

Ejemplo 12:

Cápsula de Gelatina Dura:

	Componente	Cantidad por Unidad (mg)
5	Cápsula	
	Fluvastatina sódica ¹⁾	21.481 ²⁾
	Carbonato de calcio	62.840
	Bicarbonato de sodio	2.000
	Celulosa microcristalina	57.220
	Almidón pregelatinizado	41.900
10	Agua purificada ³⁾	C.S.
	Estearato de magnesio	1.050
	Talco	9.430
	Peso objetivo del relleno de la cápsula	195.92
	Cubierta de Cápsula	
15	Cubierta de cápsula de gelatina dura	48.500
	Tinta para la marca (preimpresa)	
	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⁾Se remueve parcialmente durante el procesamiento.

28
77

Ejemplo 13:

Cápsula de Gelatina Dura:

	Componente	Cantidad por Unidad (mg)
5	Fluvastatina sódica ¹⁾	42.962 ^{1) 2)}
	Carbonato de calcio	125.680
	Bicarbonato de sodio	4.000
	Celulosa microcristalina	114.440
	Almidón pregelatinizado	83.800
	Agua purificada ³⁾	C.S.
10	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 para la marca (preimpresa)	
	Tinta blanca	Traza
	Tinta roja	Traza
20	Peso objetivo 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.

25 ³⁾Se remueve parcialmente durante el procesamiento.

Ejemplo 14:

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

5	Componente	Cantidad por Unidad (mg)
	Núcleo de Tableta	
	Fluvastatina sódica ¹⁾	84.24 ²⁾
	Celulosa microcristalina/Polvo fino de celulosa microcristalina	111.27
10	Hipromelosa/hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100L VP CR; HPMC100 cps)	97.50
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF)	16.25
15	Carbonato ácido de potasio/Bicarbonato de potasio	8.42
	Povidona	4.88
	Estearato de magnesio	2.44
	Peso del Núcleo de Tableta	325.00
	Recubrimiento	
20	Premezcla de recubrimiento- Amarillo Opadry (00F22737)	9.75
	Peso Total	334.75
	Agua, purificada ³⁾	C.S.

25 ¹⁾84.24 miligramos de sal sódica de fluvastatina, son

equivalentes a 80 miligramos de ácido libre de fluvastatina.

2) Para ajustarse por la humedad (LOD).

3) Se remueve durante el procesamiento.

Ejemplo 15:

5 Tabletas recubiertas de película redondas, biconvexas, de orillas biseladas:

	Compuesto	Peso	Peso	Peso	Peso
		unitario/volu men [mg]	unitario/volu men [mg]	unitario/volu men [mg]	unitario/volu men [mg]
10	Clorhidrato de benazepril	5.00	10.00	20.00	40.00
	Monohidrato de lactosa, NF	142.00	132.00	117.00	97.00
	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
15	Crospovidona, NF	3.00	3.00	3.00	3.00
	Celulosa microcristalina, NF	18.00	18.00	18.00	24.25
	Aceite de ricino hidrogenado, NF	8.00	8.00		
	Estearato de magnesio, NF			8.00	1.75
	Color:	-			0.50
	Amarillo-Castaño (suspensión)		2.00		
20	Rojo-Castaño (suspensión)			0.50	
	Agua purificada, USP	traza	traza	traza	traza
	Color Opadry:				
	Amarillo	8.38	8.38		
	Rosa			8.38	8.38
	Total	193.38	190.38	183.88	183.88

Ejemplo 16:**Tabletas recubiertas de película**

Los siguientes constituyentes se procesan para la preparación de 10,000 tabletas, cada una conteniendo 100
5 miligramos de ingrediente activo:

	hemi-fumarato del compuesto de la fórmula (I)	1,000 g
	almidón de maíz	680 g
	ácido silícico coloidal	200 g
	estearato de magnesio	20 g
10	ácido esteárico	50 g
	almidón de carboximetilo de sodio	250 g
	agua	cantidad suficiente

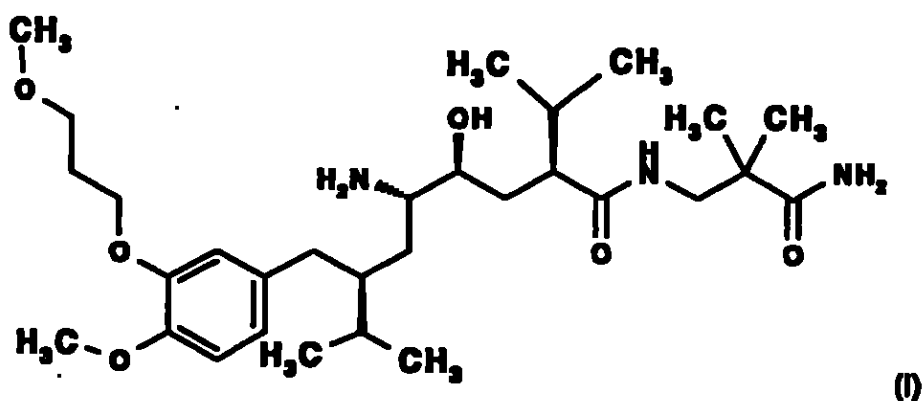
Una mezcla de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos anteriores como ingrediente
15 activo, 50 gramos de almidón de maíz, y el ácido silícico coloidal, se procesa en una masa húmeda con la pasta de almidón preparada a partir de 250 gramos de almidón de maíz y 2.2 kilogramos de agua desmineralizada. La masa se fuerza a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 3
20 milímetros, y se seca a 45°C durante 30 minutos en una secadora de lecho fluidizado. Los gránulos secos se comprimen a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 milímetro, se mezclan con una mezcla previamente tamizada (tamiz de 1 milímetro) de 330 gramos de almidón de maíz, el
25 estearato de magnesio, el ácido esteárico, y el almidón de carboxilo de sodio, y se comprime para formar tabletas ligeramente biconvexas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al inhibidor de renina de la fórmula (I):

5

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora
5 de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de renina está presente en la forma del hemi-fumarato.

3. Una composición de acuerdo con las
15 reivindicaciones 1 ó 2, en donde, independientemente unos de otros,

- el antagonista del receptor AT₁ es valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- el inhibidor de HMG-Co-A reductasa es
20 fluvastatina y pitavastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

- el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) es benazepril o enalapril, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

25 - el bloqueador del canal de calcio es

amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

- el inhibidor de aldosterona-sintasa es fadrozol (incluyendo el enantiómero-(+) del mismo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 - el antagonista de aldosterona es eplerenona;

- el inhibidor doble de enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) es omapatrilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- el antagonista del endotelina es bosentan o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

- el diurético es hidroclorotiazida.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la prevención, demora de
15 progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia
20 transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica,
25 hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de

miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los ancianos, hipertensión dislipídica familiar, incremento de la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación),
5 todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la hipertensión; y

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, e hipercolesterolemia; y

10 (e) glaucoma.

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición
15 seleccionada a partir del grupo que consiste en:

(f) hipertensión sistólica aislada (ISH),

(g) retinopatía diabética, y

(h) vasculopatía periférica.

20 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

7. Un estuche para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de acuerdo con la reivindicación 4,
25 el cual comprende:

(a) una cantidad del inhibidor de renina de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

(b) una cantidad de cuando menos un agente
5 terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en los componentes (i) a (ix), o, en cada caso, donde sea apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una segunda forma de dosificación unitaria, etcétera; y

(c) un contenedor para contener las primera,
10 segunda, etc., formas unitarias.

8. El uso de una combinación del inhibidor de renina de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

15 (i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de
20 angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca
15 congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y
20 síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los ancianos, hipertensión dislipídica familiar, incremento de
25 la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida

de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,
5 que comprende administrar la composición farmacéutica de la presente invención; y

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis, e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma.

10

9. El uso de una combinación del inhibidor de renina de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

15 (i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

20 (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en:

- (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),
- 15 (g) retinopatía diabética, y
- (h) vasculopatía periférica.

10. Un método para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de una enfermedad o condición
20 seleccionada a partir del grupo que consiste en:

- (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en especial insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de
25 derivación de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, sobrevivencia posterior a infarto de
5 miocardio (MI), cardiopatías coronarias, hipertensión en los ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, incremento de la formación de colágeno, fibrosis, y remodelación en seguida de hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas o no con la
10 hipertensión;

- (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteïnemia, aterosclerosis, e hipercolesterolemia,
- (e) glaucoma; además
- 15 (f) hipertensión sistólica aislada (ISH),
- (g) retinopatía diabética, y
- (h) vasculopatía periférica;

el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, que lo necesite, una cantidad
20 conjuntamente efectiva de una combinación del inhibidor de renina de la fórmula (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- 25 (i) un antagonista del receptor AT_1 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

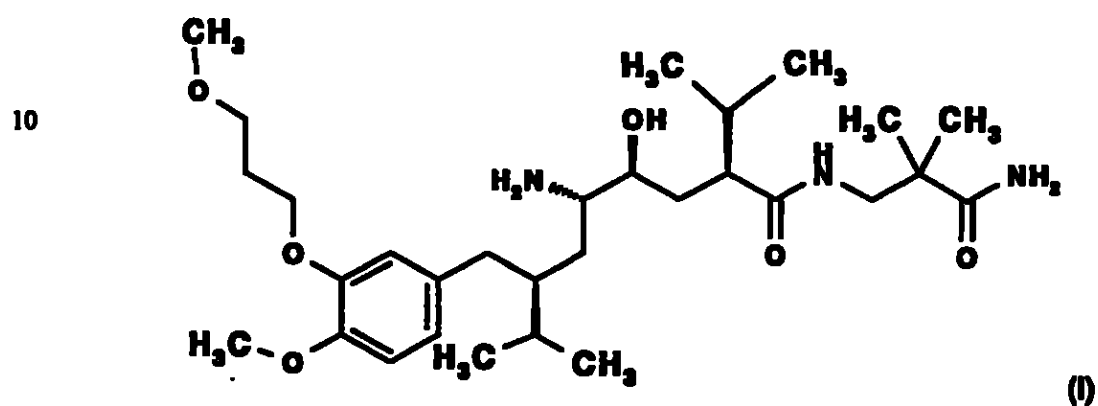
(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

5 La invención se refiere a una combinación que
comprende al inhibidor de renina de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

★ ★ ★ ★ ★

25

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(x)
MODELO DE UTILIDAD	()	(x)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(x)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(x)
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(x)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(x)
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:

Eduar Nunez
13-05-2003

Fecha:

03- 039889

ACCION: Consultar Siguiente Anterior Ir al detalle Primero ... |

Seleccionar un(os) Registros |

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO |

Fecha 28/08/2003 |

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS |

Numero : 17398 |

Fecha : 16/04/1997 |

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.) |

Pais : CH SUIZA |

Ciudad : 3 BASILEA |

Represent: S Sustituir: S Desistir: S |

No. Radicacion : 03 039889 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0 |

Isencia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE JIMENA

Encontrados (1/1) registro(s) |



2020
Bogotá, D.C.,

94

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N° 07499

ASUNTO:	Radicación N°	03-39889
	Solicitud internacional	PCT/EP01/13241
	Fecha inicio fase nacional	17/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

19 2 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

~~12/04/07~~