

PETITORIO

AS: 92.724

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 105239 00

Modificación : N/A
Fecha (IMP): 2003-11-28 17:11:42
Folios: 12
Procedimiento : 011 PCT-PROTECCIÓN DE DERECHOS DE PATENTE
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-58 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: John Dixon, Robert Humphries, Alexander Nicol

Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; AstraZeneca R&D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Gran Bretaña, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01033

Fecha 29-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/096428 A1

Fecha 05-12-2002

6 Título (54): COMBINACIONES FARMACEUTICAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/319

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

31-05-2001

(31) Número de Solicitud

0101932-2

9 Comprobante de pago No. 03817465

Fecha 28-11-2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

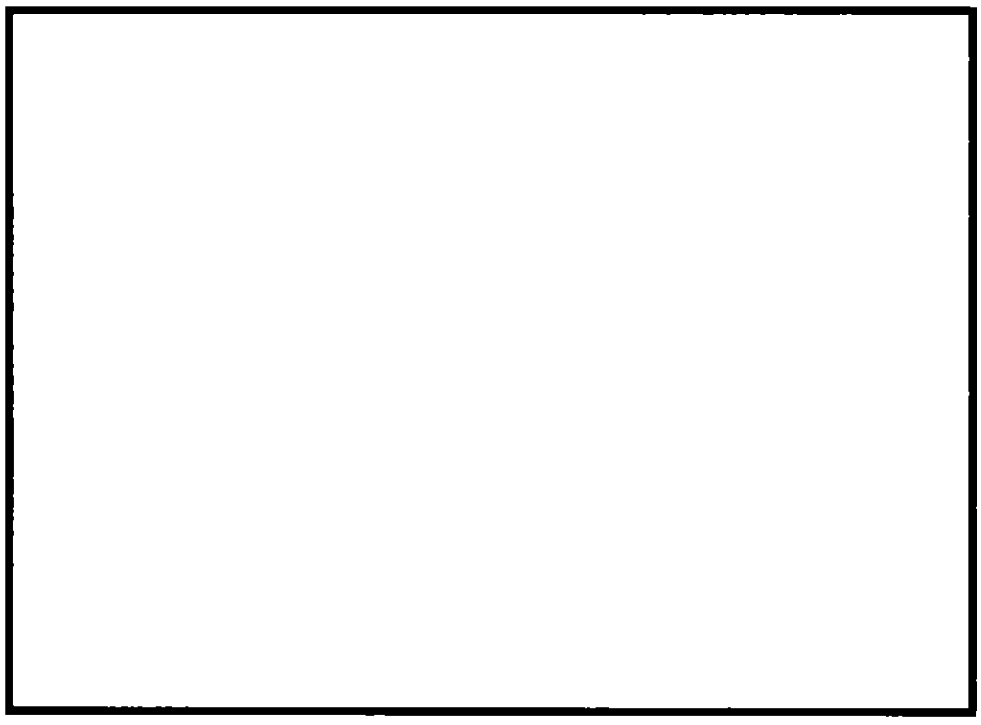
2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del 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 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



42

SEPTIEMBRE DE 2010

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1006

1007

1008

1009

1010

1011

1012

1013

1014

1015

1016

1017

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

1030

1031

1032

1033

1034

1035

1036

1037

1038

1039

1040

1041

1042

1043

1044

1045

1046

1047

1048

1049

1050

1051

1052

1053

1054

1055

1056

1057

1058

1059

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

1076

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

1086

1087

1088

1089

1090

1091

1092

1093

1094

1095

1096

1097

1098

1099

1100

1101

1102

1103

1104

1105

1106

1107

1108

1109

1110

1111

1112

1113

1114

1115

1116

1117

1118

1119

1120

1121

1122

1123

1124

1125

1126

1127

1128

1129

1130

1131

1132

1133

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145

1146

1147

1148

1149

1150

1151

1152

1153

1154

1155

1156

1157

1158

1159

1160

1161

1162

1163

1164

1165

1166

1167

1168

1169

1170

1171

1172

1173

1174

1175

1176

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186

1187

1188

1189

1190

1191

1192

1193

1194

1195

1196

1197

1198

1199

1200

1201

1202

1203

1204

1205

1206

1207

1208

1209

1210

1211

1212

1213

1214

1215

1216

1217

1218

1219

1220

1221

1222

1223

1224

1225

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232

1233

1234

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

1283

1284

1285

1286

1287

1288

1289

1290

1291

1292

1293

1294

1295

1296

1297

1298

1299

1300

1301

1302

1303

1304

1305

1306

1307

1308

1309

1310

1311

1312

1313

1314

1315

1316

1317

1318

1319

1320

1321

1322

1323

1324

1325

1326

1327

1328

1329

1330

1331

1332

1333

1334

1335

1336

1337

1338

1339

1340

1341

1342

1343

1344

1345

1346

1347

1348

1349

1350

1351

1352

1353

1354

1355

1356

1357

1358

1359

1360

1361

1362

1363

1364

1365

1366

1367

1368

1369

1370

1371

1372

1373

1374

1375

1376

1377

1378

1379

1380

1381

1382

1383

1384

1385

1386

1387

1388

1389

1390

1391

1392

1393

1394

1395

1396

1397

1398

1399

1400

1401

1402

1403

1404

1405

1406

1407

1408

1409

1410

1411

1412

1413

1414

1415

1416

1417

1418

1419

1420

1421

1422

1423

1424

1425

1426

1427

1428

1429

1430

1431

1432

1433

1434

1435

1436

1437

1438

1439

1440

1441

1442

1443

1444

1445

1446

1447

1448

1449

1450

1451

1452

1453

1454

1455

1456

3/21

Radicación : USINCERF 000000000
Fecha (RMB): 2003-11-25 17:11:52
Trámite : VII PCI-PRIME 5/9 FMR. NNCI 411 PR-SMIRAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NI: : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 81,463
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	1374303	07/11/2003	15,620,000.00

***** 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. _____

Folio 4. Tarjeta autor.
1 202060

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096428 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/519,
31/194, 45/00, 38/55, A61P 7/02, 9/10

(21) International Application Number: PCT/SE02/01033

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0101932-2 31 May 2001 (31.05.2001) SE

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
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), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DIXON, John/
(GB/GB); AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
HUMPHRIES, Robert (GB/GB); AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicester-
shire LE11 5RH (GB). NICOL, Alexander (GB/GB);
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

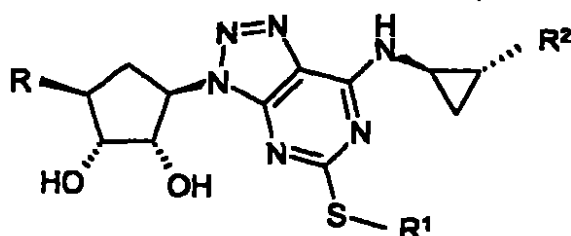
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

Published:

— with international search report

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: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides
novel pharmaceutical combinations and their use in
anti-thrombotic therapy. The combinations comprise
a compound of formula (I) or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof; formula (I), and
another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof.

WO 02/096428 A1

3 X6

PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical combinations comprising a $P_{2Y_{12}}$ receptor antagonist and another anti-thrombotic agent and to their use in the treatment and prevention of thrombosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Increased understanding of the mechanisms underlying thrombosis and of interventions therein has led to a polypharmacological anti-thrombotic approach utilising anti-platelet, anti-coagulant and fibrinolytic agents in combinations appropriate to either acute treatment or secondary prevention. Examples of anti-thrombotic compounds used include anti-platelet agents such as aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, GPIIb/IIIa antagonists; anti-coagulants such as thrombin inhibitors, warfarin, factor Xa inhibitors, heparin and low molecular weight heparins; and fibrinolytic agents including but not limited to, streptokinase, tissue plasminogen activator (tPA) and tenecteplase.

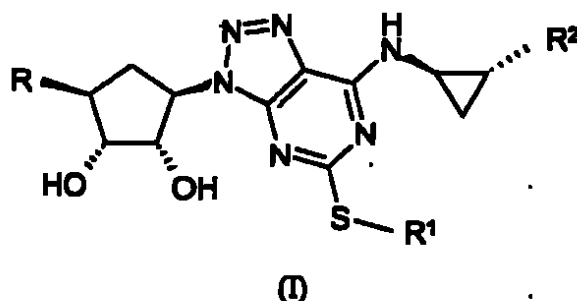
International Patent Application WO 97/29753 discloses a pharmaceutical composition containing clopidogrel and aspirin. International Patent Application WO 00/53264 discloses a method of treating thrombosis by administering a combination of a factor Xa inhibitor and a compound selected from aspirin, tPA, a GPIIb/IIIa antagonist, low molecular weight heparin and heparin. International Patent Application WO 00/64470 discloses a pharmaceutical formulation comprising a low molecular weight thrombin inhibitor and a prodrug of a low molecular weight thrombin inhibitor.

Although progress has been made, a remaining shortcoming of existing anti-thrombotic agents, and combinations thereof, is that the optimal pharmacodynamic risk:benefit (anti-thrombotic:anti-haemostatic) relationship has not yet been achieved. Thus there is a need for more effective anti-thrombotic therapy.

International Patent Application WO 9905143 discloses generically a series of triazolo[4,5-
 d]pyrimidine compounds having activity as P_{2T} (also known as $P2Y_{12}$, $P2Y_{ADP}$ or $P2T_{AC}$)
 antagonists. Recently, a new class of direct (that is non-prodrug) P_{2T} receptor antagonists
 5 has been described which offers significant improvements over other anti-thrombotic
 agents. International Patent Application WO 0034283 discloses novel "direct" P_{2T} receptor
 antagonists, including compounds of formula (I) (see below). These compounds may be
 used in any condition where platelet activation or aggregation is involved. The compounds
 may thus act as anti-thrombotic agents and may be used in primary and secondary
 10 prevention and treatment of thrombotic complications

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The inventors of the present invention have surprisingly found that administration of
 compound of formula (I):



wherein:

20 R is CH_2OH or $O(CH_2)_2OH$;

R^1 is C_{3-4} alkyl optionally substituted by three halogen atoms;

R^2 is phenyl or 3,4-difluorophenyl;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

and another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

25 offers a significant improvement over other currently available combination anti-
 thrombotic treatments.

6
A

Accordingly, the combined administration of the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, can be used in the treatment and prevention of thrombosis, particularly in the treatment of the thrombotic complications of atherosclerotic disease and interventions therein.

According to a first aspect of the invention there is provided a kit of parts comprising:

- (a) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (component a); and
- (b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (component b);

where components (a) and (b) are each provided in a form (which may be the same or different) that is suitable for administration in conjunction with each other.

- Pharmaceutically acceptable derivatives of a compound of formula (I) and other anti-thrombotic agent include salts (e.g. pharmaceutically acceptable non-toxic organic or inorganic acid addition salts (such as a salt of hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulphuric or acetic acid)), solvates and solvates of salts.

- If more than one formulation comprising a compound of formula (I) or another anti-thrombotic agent is present, for example in order to provide for repeat dosing, such formulations may be the same, or may be different in terms of the dosage, chemical composition and/or physical form.

- Preferably R^1 is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

Preferably the other anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof.

- More preferably the other anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of but not limited to aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a

direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

5 Suitable examples of a direct thrombin inhibitor include melagatran (WO 94/29336). Suitable examples of a prodrug of a direct thrombin inhibitor include those described in WO 97/23499, and particularly include Example 17 of that application. Example 17 of WO 97/23499 is H 376/95, which is $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$, wherein Cgl is cyclohexylglyciny, Aze is (S)-azetidine-2-carbonyl and Pab is para-amidinobenzylamino
10 and the OH replaces one of the amidino hydrogens in Pab.

In accordance with the invention, the compound of formula (I), other anti-thrombotic agent, and derivatives of either, may be administered orally, intravenously, subcutaneously, buccally, rectally, dermally, nasally, tracheally, bronchially, topically, or via inhalation into
15 the lung. Preferred modes of delivery are systemic. For the compound of formula (I) and derivatives thereof, preferred modes of administration are oral. For the other anti-thrombotic agent and derivatives thereof, preferred modes of administration are oral or, in the case of unfractionated or low molecular weight heparins, certain direct thrombin inhibitors and fibrinolytic agents, intravenous or subcutaneous.

20

The sequence in which the formulations comprising the compound of formula (I) and the other anti-thrombotic agent may be administered (i.e. whether, and at what point, sequential, separate and/or simultaneous administration takes place) may be determined by the physician or skilled person. For example, the sequence may depend upon many factors,
25 such as whether, at any time during the course or period of treatment, one or other of the formulations cannot be administered to the person for practical reasons (e.g. the person is unconscious and thus unable to take an oral formulation).

Respective formulations comprising the compound of formula (I) and/or other anti-
30 thrombotic agent may be administered, sequentially, separately and/or simultaneously, over the course of treating the relevant condition, which condition may be acute or chronic.

Preferably the two formulations are administered (optionally repeatedly) sufficiently closely in time for there to be a beneficial effect for the patient, that is greater, over the course of the treating the relevant condition, than if either of the two formulations are administered (optionally repeatedly) alone, in the absence of the other formulation, over the same course of treatment. Determination of whether a combination provides a greater beneficial effect in respect of, and over the course of treatment of a particular condition, will depend upon the condition to be treated or prevented, but may be achieved routinely by the skilled person.

10 Alternatively, one or other of the two component formulations may be administered (optionally repeatedly) prior to, after, and/or at the same time as, administration with the other component. Individual doses of a compound of formula (I) and other anti-thrombotic agent may be used within 48 hours (e.g. 24 hours) of each other.

15 In the therapeutic treatment of mammals, and especially humans, the compound of formula (I), other anti-thrombotic agent, and derivatives of either, may be administered alone, but will generally be administered as a pharmaceutical formulation in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, which should be selected with due regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

20 In accordance with the invention, the kit of parts may be used in medical therapy, suitably in the treatment of thrombosis. The treatment of thrombosis will be understood by those skilled in the art to include the treatment and prevention of thrombotic complications of atherosclerotic disease and interventions therein, such as fibrinolysis, endarterectomy or percutaneous transluminal coronary revascularisation (PTCR), including, but not limited to, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with or without stenting.

25 Thrombotic complications of atherosclerotic disease include, but are not limited to, acute coronary syndrome (encompassing acute myocardial infarction with or without ST elevation and unstable angina) and thrombotic stroke.

30

A further aspect of the invention provides a method of treating thrombosis (for example thrombotic complications of atherosclerotic disease and interventions therein, such as fibrinolysis, endarterectomy or percutaneous transluminal coronary revascularisation (PTCR), including, but not limited to, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with or without stenting) which comprises using a kit of parts for administering a therapeutically effective amount of a P_{2T} receptor and another anti-thrombotic agent to a person suffering from or susceptible to such a disorder.

For avoidance of doubt the term "treatment" includes therapeutic and/or prophylactic treatment.

According to another aspect of the invention, there is provided a method of making a kit of parts as defined herein, which comprises bringing a compound of formula (I) into association with a another anti-thrombotic agent thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other. By bringing the two components into association with each other, we include that the compound of formula (I) and the other anti-thrombotic agent may be:

- i) packaged presented and purchased as separate formulations which are subsequently used in conjunction in combination therapy; or
- ii) packaged and presented together as separate components of a combination pack for use in conjunction with each other in combination therapy.

The present invention still further provides a kit of parts comprising:

- (1) the compound of formula (I) and other anti-thrombotic agent as defined herein; together with
- (2) instructions to use the components in conjunction with each other.

The invention further provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in the manufacture of a kit of parts for the treatment of thrombosis.

The compound of formula (I) and other anti-thrombotic agent as described herein may also be co-formulated as a combined preparation (i.e. presented as a single formulation including a compound of formula (I) and other anti-thrombotic agent).

- 5 Thus, a further aspect of the invention provides a pharmaceutical formulation comprising:
- (a) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and
 - (b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

- 10 Preferably R^1 is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

Preferably the other anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof.

- 15 More preferably the other anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of but not limited to aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

20

Suitable examples of a direct thrombin inhibitor include melagatran (WO 94/29336).
Suitable examples of a prodrug of a direct thrombin inhibitor include $EtO_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$ (WO 97/23499).

- 25 The present invention provides a pharmaceutical formulation comprising:
- (a) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and
 - (b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; for use in medical therapy, suitably in the treatment of thrombosis.

30

The invention further provides a method of treating thrombosis which comprises administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation comprising:

- (a) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and
- 5 (b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, to a person suffering from or susceptible to such a disorder.

10 In another aspect of the present invention, there is provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation which comprises mixing a compound of formula (I) with another anti-thrombotic agent.

The invention further provides the use of a pharmaceutical formulation as defined above in the manufacture of a medicament for the treatment of thrombosis.

15

Another aspect of the invention involves the use of:

- (a) a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and
- 20 (b) a pharmaceutical formulation comprising another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, in therapy, suitably in the treatment of thrombosis.

25 A further aspect of the invention provides a method of treating thrombosis which comprises administering:

- a) a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, and

9
2

b) a pharmaceutical formulation comprising another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, to a person suffering from or susceptible to such a disorder.

Preferably R¹ is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

Preferably the other anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof.

More preferably the other anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of but not limited aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

Suitable examples of a direct thrombin inhibitor include melagatran (WO 94/29336).

Suitable examples of a prodrug of a direct thrombin inhibitor include EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH (WO 97/23499).

In another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in the manufacture of a medicament to be used in combination with another anti-thrombotic agent in the treatment of thrombosis.

Suitable formulations for administering a compound of formula (I) are known in the art, and include those known from WO0034283

Suitable formulations for administering other anti-thrombotic agent are described in the literature, for example, when the other anti-thrombotic agent is melagatran, or a prodrug of melagatran, suitable formulations include those described in *inter alia* WO 94/29336, WO

96/14084, WO 96/16671, WO 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/13672 and WO 00/12043. Otherwise, the preparation of suitable formulations may be achieved by the skilled person using routine techniques.

5

Suitable doses of the compound of formula (I), the other anti-thrombotic agent, and derivatives of either can be determined by the medical practitioner or other skilled person, and will depend on the severity of the condition, and on the person to be treated, as well as the compound(s) which is/are employed. Respective doses are discussed in the prior art documents disclosing compounds of formula (I) and other anti-thrombotic agents that are mentioned above.

10

In the case of a compound of formula (I), suitable doses of active compound in the therapeutic and/or prophylactic treatment of mammalian, especially human, patients include those which give a mean plasma concentration of up to 10 $\mu\text{mol/L}$, for example in the range 0.001 to 10 $\mu\text{mol/L}$ over the course of treatment of the relevant condition. In any event, the physician, or the skilled person, will be able to determine the actual dosage which will be most suitable for an individual person, which is likely to vary with the condition that is to be treated, as well as the age, weight, sex and response of the particular person to be treated. The above-mentioned dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such are within the scope of this invention.

15

20

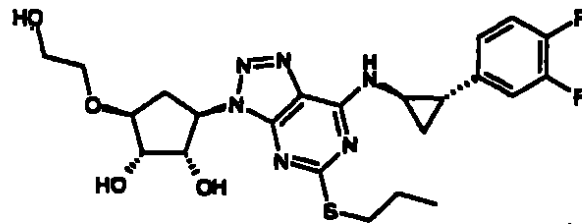
The pharmaceutical formulation of the invention may, and indeed will usually, contain various other ingredients known in the art, for example preservatives, stabilising agents, viscosity-regulating agents, emulsifying agents or buffering agents. Thus the pharmaceutical formulation of the invention will typically comprise a total amount of (a) the compound of formula (I) and (b) another anti-thrombotic agent (the active ingredients) in the range from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably in the range from 0.10 to 70 %w, and even more preferably in the range from 0.10 to 50 %w, all percentages by weight being based on total formulation.

25

30

10
X
/

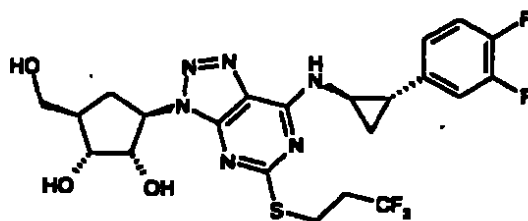
According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) which is compound (A):



(A)

in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

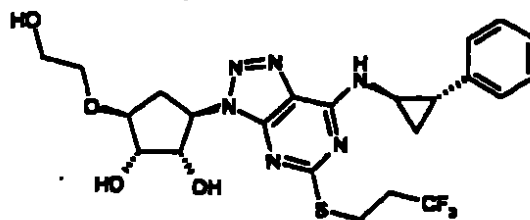
According to another aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) which is compound (B):



(B)

in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

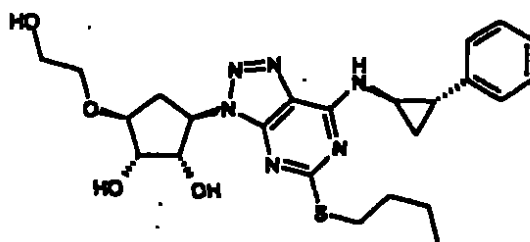
According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) which is compound (C):



(C)

in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

According to the invention there is further provided a compound of formula (I) which is compound (D):



(D)

in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

EXAMPLES

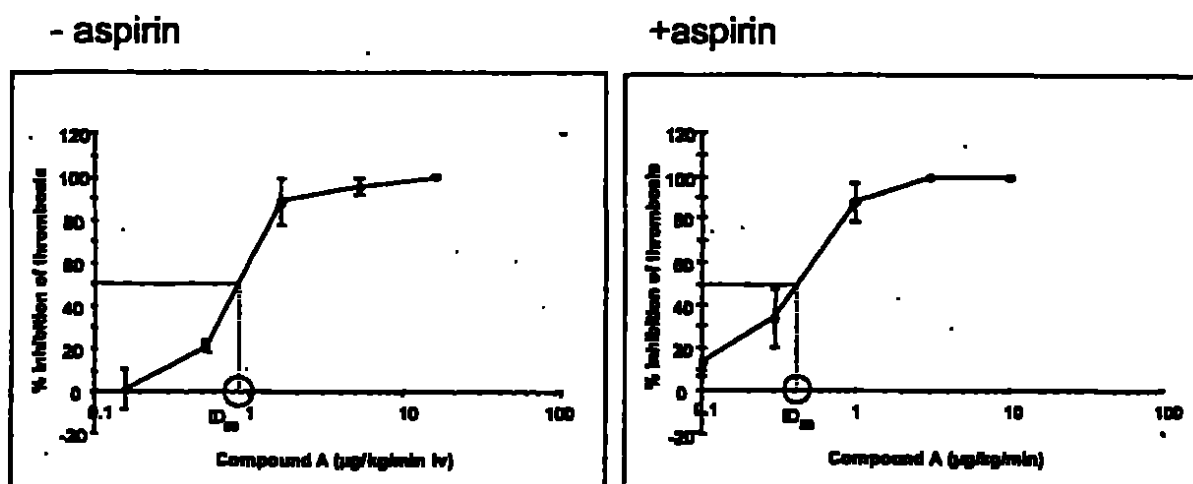
The invention is illustrated but in no way limited by the following example.

Example 1**5 Canine Femoral Artery Thrombosis Model - compound A and aspirin**

Compound A as defined above was used in combination with aspirin in a dog model of femoral artery thrombosis to determine whether combination of a P_{27} -receptor antagonist and pre-treatment with aspirin would have an improved profile when compared to the effect of either agent used alone.

- 10 The results of the experiments are evident in Figure 1, in which there is a clear (though not statistically-significant) trend for an increased anti-thrombotic potency (as assessed by the dose (ID_{50}) required to produce 50% inhibition of thrombosis) of Compound A when administered in combination with aspirin.

- 15 **Figure 1: Effect of a compound (A) administered with and without aspirin, in a dog model of arterial thrombosis**



Abbreviations

ADP = adenosine diphosphate

GPIIb/IIIa antagonist = glycoprotein IIb/IIIa antagonist

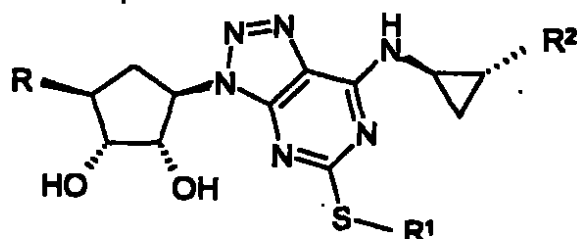
PTCR = percutaneous transluminal coronary revascularisation

PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty

12
M**Claims**

1. A kit of parts comprising:

(a) a compound of formula (I)



(I)

wherein:

R is CH₂OH or O(CH₂)₂OH;10 R¹ is C₃₋₄ alkyl optionally substituted by three halogen atoms;R² is phenyl or 3,4-difluorophenyl;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

(component a); and

(b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

15 (component b);

where components (a) and (b) are each provided in a form (which may be the same or different) that is suitable for administration in conjunction with each other.

20 2. A kit of parts according to claim 1 wherein R¹ is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

3. A kit of parts according to claim 1 or 2, wherein the anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof.

25

4. A kit of parts according to any one of claims 1 to 3, wherein the anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a

GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

5 5. A kit of parts according to any one of claims 1 to 4, wherein the anti-thrombotic agent is a direct thrombin inhibitor and/or a prodrug of a direct thrombin inhibitor.

6. A kit of parts as claimed in claim 5 wherein the thrombin inhibitor is melagatran.

10 7. A kit of parts as claimed in claim 5 wherein the prodrug of a direct thrombin inhibitor is $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$.

8. A kit of parts according to any one of claims 1 to 7, wherein components (a) and (b) are suitable for sequential, separate and/or simultaneous administration.

13

9. A kit of parts according to any one of claims 1 to 7, for use in medical therapy.

10. A kit of parts according to any one of claims 1 to 7, for use in the treatment of thrombosis.

20

11. A method of treating thrombosis which comprises using a kit of parts according to any one of claims 1 to 7, for administering a therapeutically effective amount of a P_{27} receptor and another anti-thrombotic agent to a person suffering from or susceptible to such a disorder.

25

12. The use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in the manufacture of a kit of parts for the treatment of thrombosis.

30 13. A pharmaceutical formulation comprising:

(a) a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and

13
X
1

(b) another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

14. A pharmaceutical formulation according to claim 13 wherein R¹ is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

15. A pharmaceutical formulation according to claim 13 or 14, wherein the anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof.

16. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 15, wherein the anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

17. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 16, wherein the anti-thrombotic agent is a direct thrombin inhibitor and/or a prodrug of a direct thrombin inhibitor.

18. A pharmaceutical formulation according to claim 17 wherein the thrombin inhibitor is melagatran.

19. A pharmaceutical formulation according to claim 17 wherein the prodrug of a direct thrombin inhibitor is EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH.

20. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 19, for use in medical therapy.

21. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 19, for use in the treatment of thrombosis.

22. The use of a pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 19, in the manufacture of a medicament for the treatment of thrombosis.

5 23. A method of treating thrombosis which comprises administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical formulation according to any one of claims 13 to 19, to a person suffering from or susceptible to such a disorder.

24. A process for the preparation of a pharmaceutical formulation according to any one of
10 claims 13 to 19, which comprises mixing a compound of formula (I) with another anti-thrombotic agent.

25. The use of:

(a) a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a
15 pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(b) a pharmaceutical formulation comprising another anti-thrombotic agent or a
pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically
20 acceptable adjuvant, diluent or carrier,
in therapy.

26. The use of:

(a) a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a
pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically
25 acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(b) a pharmaceutical formulation comprising another anti-thrombotic agent or a
pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically
acceptable adjuvant, diluent or carrier,
in the treatment of thrombosis

15/14

27. A method of treating thrombosis which comprises administering to a person suffering from, or susceptible to such a condition:

- (a) a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, and
- (b) a pharmaceutical formulation comprising another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

28. A method according to claim 27 wherein R¹ is n-propyl, 3,3,3-trifluoropropyl or n-butyl.

29. A method according to claim 27 or 28, wherein the anti-thrombotic agent is selected from anti-platelet agents, anti-coagulant agents, and any combination thereof.

13

30. A method according to any one of claims 27 to 29, wherein the anti-thrombotic agent is selected from the group consisting of aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof

20

31. A method according to any one of claims 27 to 30, wherein the anti-thrombotic agent is a direct thrombin inhibitor and/or a prodrug of a direct thrombin inhibitor.

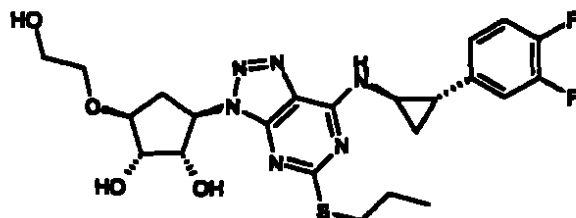
32. A method according to claim 31 wherein the thrombin inhibitor is melagatran.

25

33. A method according to claim 31 wherein the prodrug of a direct thrombin inhibitor is EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH.

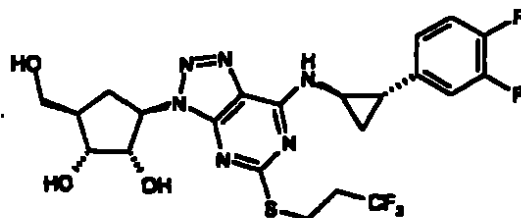
34. The use of a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in the manufacture of a medicament to be used in combination with another anti-thrombotic agent in the treatment of thrombosis.

35. A compound of formula (I) which is:



in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof

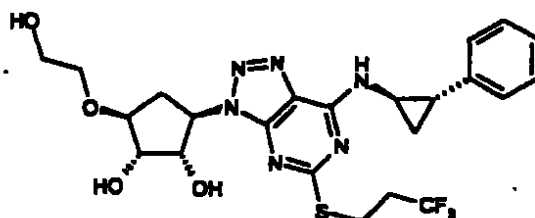
36. A compound of formula (I) which is:



in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist, a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator, tenecteplase, or any combination thereof.

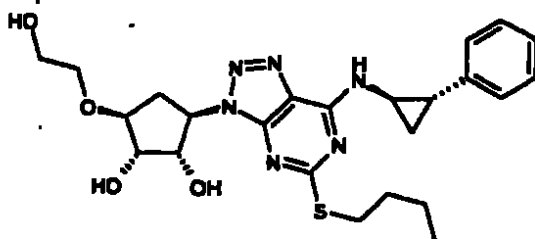
15
76

37. A compound of formula (I) which is:



in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist,
a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa
inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator,
tenecteplase, or any combination thereof.

38. A compound of formula (I) which is:



in combination with aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, a GPIIb/IIIa antagonist,
a direct thrombin inhibitor, a prodrug of a direct thrombin inhibitor, warfarin, a factor Xa
inhibitor, heparin, a low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator,
tenecteplase, or any combination thereof.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
5 de Diciembre de 2002 (05.12.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PTC

WO 02/096428 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/519,
31/194, 45/00, 38/55, A61P 7/02, 9/10

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV; MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE02/01033

(22) Fecha de Presentación Internacional:
29 de mayo de 2002 (29.05.2002)

(84) Países destinatarios (regionales): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eursasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0101932-2 31 de mayo de 2001 (31.05.2001) SE

Declaración bajo regla 4.17:

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de los Estados Unidos): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

— en cuanto al derecho del solicitante a solicitar y a que
se le otorgue una patente (Regla 4.17(ii)) para las
siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Eursasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos
únicamente): DIXON, John [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). HUMPHRIES, Robert
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
NICOL, Alexander [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Chamwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB).

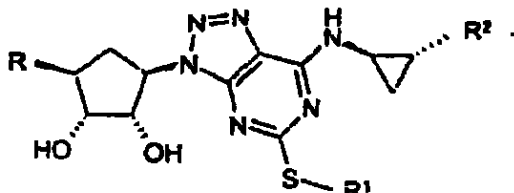
(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; publicada:
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE)

— con informe de búsqueda internacional

(81) Países destinatarios (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: COMBINACIONES FARMACÉUTICAS



(I)

(57) Extracto: La presente invención provee
combinaciones farmacéuticas novedosas y su uso
en terapia anti-trombótica. Las combinaciones
comprenden un compuesto de fórmula (I) o un
derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;
fórmula (I), y otro agente anti-trombótico o un
derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

WO 02/096428 A1

1.87

COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de receptor P_{27} -($P2Y_{12}$) y otro agente anti-trombótico y con su uso en el tratamiento y prevención de la trombosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La creciente comprensión de los mecanismos que subyacen a la trombosis y de las intervenciones en ellos ha conducido a un enfoque anti-trombótico poli-farmacológico que utiliza agentes anti-plaquetarios, anti-coagulantes y agentes fibrinolíticos en combinaciones apropiadas para el tratamiento intensivo o prevención secundaria. Ejemplos de compuestos anti-trombóticos empleados incluyen agentes anti-plaquetarios tales como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, antagonistas de GPIIb/IIIa; anti-coagulantes tales como inhibidores de trombina, warfarina, factor Xa inhibidores, heparina y heparinas de bajo peso molecular; y agentes fibrinolíticos incluyendo pero sin limitarse a, estreptoquinasa, activador de plasminógeno tisular (tPA) y tenecteplase.

La Solicitud de Patente Internacional WO 97/29753 divulga una composición farmacéutica que contiene clopidogrel y aspirina. La Solicitud de Patente Internacional WO 00/53264 divulga un método de tratar trombosis administrando una combinación de un inhibidor de factor Xa y un compuesto seleccionado de aspirina, tPA, un antagonista de GPIIb/IIIa, heparina de bajo peso molecular y heparina. La Solicitud de Patente Internacional WO 00/64470 divulga una formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de trombina de bajo peso molecular y un profármaco de un inhibidor de trombina de bajo peso molecular.

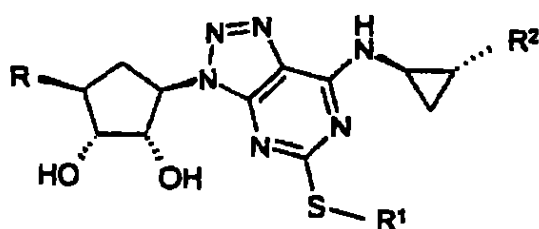
18
19

Aunque se ha avanzado, una desventaja persistente de los agentes anti-trombóticos existentes, y las combinaciones de los mismos, es que todavía no se ha logrado la relación óptima riesgo farmacodinámico:beneficio (anti-trombótico:anti-hemostático). Existe en consecuencia una necesidad de una terapia anti-trombótica más efectiva.

La Solicitud de Patente Internacional WO 9905143 divulga genéricamente una serie de compuestos de triazolo[4,5-d]pirimidina que tienen actividad como antagonistas P_{2T} (también conocidos como $P2Y_{12}$, $P2Y_{ADP}$ o $P2T_{AC}$). Recientemente, se ha descrito una nueva clase de antagonistas de receptor directo P_{2T} (que es no-profármaco) que ofrece mejoras significativas sobre otros agentes anti-trombóticos. La Solicitud de Patente Internacional WO 0034283 divulga antagonistas novedosos de receptor "directo" P_{2T} , incluyendo compuestos de fórmula (I) (véase más adelante). Estos compuestos pueden usarse en cualquier condición donde esté involucrada activación o agregación de plaquetas. Así, los compuestos pueden actuar como agentes anti-trombóticos y pueden usarse en prevención primaria y secundaria y tratamiento de complicaciones trombóticas

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto sorpresivamente que la administración de compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R es CH_2OH ó $O(CH_2)_2OH$;

R^1 es C_{3-4} alquilo sustituido opcionalmente por tres átomos de halógeno;

R^2 es fenilo ó 3,4-difluorofenilo;

19
20

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, ofrece una mejora significativa sobre otros tratamientos anti-trombóticos de combinación disponibles en la actualidad.

En consecuencia, la administración combinada del compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento y prevención de la trombosis, particularmente en el tratamiento de las complicaciones trombóticas de enfermedad aterosclerótica e intervenciones al respecto.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un kit de partes que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente a); y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b);

donde componentes, (a) y (b) se proveen cada uno en una forma (que puede ser la misma o diferente) que es apropiada para administración en conjunción uno con otro.

Derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) y otro agente anti-trombótico incluyen sales (por ejemplo, sales de adición de ácido orgánico o inorgánico, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables (tales como una sal de ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o acético)), solvatos y solvatos de sales.

Si está presente más de una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) u otro agente anti-trombótico, por ejemplo con el fin posibilitar una posología repetida, tales formulaciones pueden ser las mismas, o

20
X

pueden ser diferentes en términos de la posología, composición química y/o forma física.

Preferiblemente R¹ es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo ó n-butilo.

Preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

Más preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por, pero no limitado a, aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos apropiados de un inhibidor directo de trombina incluyen melagatran (WO 94/29336). Ejemplos apropiados de un profármaco de un inhibidor directo de trombina incluyen los descritos en WO 97/23499, y particularmente incluyen Ejemplo 17 de esa solicitud. Ejemplo 17 de WO 97/23499 es H 376/95, el cual es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$, en donde Cgl es ciclohexilglicinilo, Aze es (S)-azetidina-2-carbonilo y Pab es para-amidinobencilamino y el OH reemplaza uno de los amidino hidrógenos en Pab.

De acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I), otro agente anti-trombótico, y derivados de cualquiera de los dos, pueden administrarse oralmente, intravenosamente, subcutáneamente, sublingualmente, rectalmente, cutáneamente, nasalmente, traquealmente, bronquialmente, tópicamente, o por inhalación en el pulmón. Modos preferidos de aplicación son sistémicos. Para el compuesto de fórmula (I) y derivados del mismo, modos preferidos de administración son orales. Para el otro agente anti-trombótico y derivados del mismo, modos preferidos de administración

21
22
23

son orales o, en el caso de heparinas sin fraccionar o de bajo peso molecular, ciertos inhibidores directos de trombina y agentes fibrinolíticos, intravenosos o subcutáneos.

La secuencia en la cual las formulaciones que comprenden el compuesto de fórmula (I) y el otro agente anti-trombótico pueden administrarse (es decir, si, y en qué punto, tiene lugar la administración secuencial, separada y/o simultánea) puede determinarse por el facultativo o persona experta. Por ejemplo, la secuencia puede depender de muchos factores, tales como si, en cualquier momento durante el curso o período de tratamiento, una u otra de las formulaciones no puede administrarse a la persona por razones prácticas (por ejemplo, la persona está inconsciente y, en consecuencia, es incapaz de tomar una formulación oral).

Formulaciones respectivas que comprenden el compuesto de fórmula (I) y/o otro agente anti-trombótico pueden administrarse, secuencialmente, separadamente y/o simultáneamente, en el curso de tratar la condición relevante, condición que puede ser aguda o crónica.

Preferiblemente las dos formulaciones se administran (opcionalmente en forma repetida) suficientemente cerca en el tiempo para que haya un efecto benéfico para el paciente, que sea mayor, en el curso de tratar la condición relevante, que si cualquiera de las dos formulaciones se administran (opcionalmente en forma repetida) solas, en la ausencia de la otra formulación, durante el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación provee un mayor efecto benéfico con respecto a, y durante el curso de tratamiento de una condición particular, dependerá de la condición a tratarse o prevenirse, pero puede lograrse rutinariamente por la persona experta.

Alternativamente, una u otra de las formulaciones de dos componentes pueden administrarse (opcionalmente en forma repetida) antes de, después,

22
M

y/o al mismo tiempo que, la administración con el otro componente. Dosis individuales de un compuesto de fórmula (I) y otro agente anti-trombótico pueden usarse en el lapso de 48 horas (por ejemplo, 24 horas) uno de otro.

En el tratamiento terapéutico de mamíferos, y especialmente humanos, el compuesto de fórmula (I), otro agente anti-trombótico, y derivados de cualquiera de los dos, pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán como una formulación farmacéutica en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, el cual debe seleccionarse con la consideración debida a la vía prevista de administración y práctica farmacéutica estándar.

De acuerdo con la invención, el kit de partes puede usarse en terapia médica, convenientemente en el tratamiento de trombosis. El tratamiento de trombosis se entenderá por los expertos en el arte por incluir el tratamiento y prevención de complicaciones trombóticas de enfermedad aterosclerótica e intervenciones al respecto, tales como fibrinólisis, endoarteriectomía o revascularización coronaria transluminal percutánea (PTCR), incluyendo, pero sin limitarse a, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) con o sin endoprótesis vascular. Complicaciones trombóticas de enfermedad aterosclerótica incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo (abarcando infarto agudo del miocardio con o sin elevación ST y angina inestable) e ictus isquémico.

Un aspecto más de la invención provee un método de tratar trombosis (por ejemplo complicaciones trombóticas de enfermedad aterosclerótica e intervenciones al respecto, tales como fibrinólisis, endoarteriectomía o revascularización coronaria transluminal percutánea (PTCR), incluyendo, pero no limitada a, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) con o sin endoprótesis vascular) que comprende usar un kit de partes para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un receptor de P_{2T} y

23
X

otro agente anti-trombótico a una persona que padece de dicho trastorno, o susceptible a él.

Para evitar dudas, el término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método de conformar un kit de partes como se define aquí, que comprende poner un compuesto de fórmula (I) en asociación con otro agente anti-trombótico, haciendo así los dos componentes aptos para administración en conjunción uno con otro. Poniendo los dos componentes en asociación uno con otro, incluimos que compuesto de fórmula (I) y el otro agente anti-trombótico pueden:

- i) presentarse y venderse empacados como formulaciones separadas las cuales se usan subsiguientemente en conjunción en terapia de combinación;
- o
- ii) presentarse y empacarse juntos como componentes separados de un paquete de combinación para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación.

La presente invención provee aun más un kit de partes que comprende:

- (1) el compuesto de fórmula (I) y otro agente anti-trombótico como se define aquí; junto con
- (2) instrucciones para emplear los componentes en conjunción uno con otro.

La invención provee además el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un kit de partes para el tratamiento de trombosis.

El compuesto de fórmula (I) y otro agente anti-trombótico como se describe aquí puede también co-formularse como una preparación combinada (es

24

decir, presentarse como una formulación única que incluye un compuesto de fórmula (I) y otro agente anti-trombótico).

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención provee una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente R^1 es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo ó n-butilo.

Preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

Más preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por, pero no limitado a, aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos apropiados un inhibidor directo de trombina incluyen melagatran (WO 94/29336). Ejemplos apropiados de un profármaco de un inhibidor directo de trombina incluyen $EtO_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$ (WO 97/23499).

La presente invención provee una formulación farmacéutica que comprende:

25
26
27

(a) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;

para uso en terapia médica, convenientemente en el tratamiento de trombosis.

La invención provee además un método de tratar trombosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;

a una persona que padece de dicho trastorno, o susceptible a él.

En otro aspecto de la presente invención, se provee un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) con otro agente anti-trombótico.

La invención provee además el uso de una formulación farmacéutica como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trombosis.

Otro aspecto de la invención involucra el uso de:

(a) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que comprende otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en

26
X
17

mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en terapia, convenientemente en el tratamiento de trombosis.

Un aspecto más de la invención provee un método de tratar trombosis que comprende administrar:

- a) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y
- b) una formulación farmacéutica que comprende otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, a una persona que padece de dicho trastorno, o susceptible a él.

Preferiblemente R^1 es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo ó n-butilo.

Preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

Más preferiblemente el otro agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por, pero sin limitarse a, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos apropiados de un inhibidor directo de trombina incluyen melagatran (WO 94/29336). Ejemplos apropiados de un profármaco de un inhibidor directo de trombina incluyen $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$ (WO 97/23499).

27
2

En otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento a usarse en combinación con otro agente anti-trombótico en el tratamiento de trombosis.

Formulaciones apropiadas para administrar un compuesto de fórmula (I) son conocidas en el arte, e incluyen aquellas conocidas de WO 0034283.

Formulaciones apropiadas para administrar otro agente anti-trombótico se describen en la literatura; por ejemplo, cuando el otro agente anti-trombótico es melagatran, o un profármaco de melagatran, formulaciones apropiadas incluyen aquellas descritas en *entre otras* WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/13672 y WO 00/12043. Por lo demás, la preparación de formulaciones apropiadas puede lograrse por la persona experta usando técnicas rutinarias.

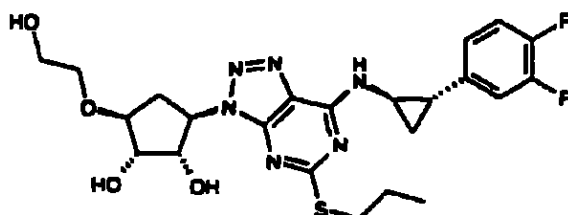
Dosis adecuadas del compuesto de fórmula (I), el otro agente anti-trombótico, y derivados de cualquiera de los dos pueden determinarse por el médico u otra persona experta, y dependerán de la gravedad de la condición, y de la persona a tratar, así como del compuesto(s) que se emplea/n. Dosis respectivas se discuten en los documentos del arte previo que divulgan compuestos de fórmula (I) y otros agentes anti-trombóticos que se mencionan anteriormente.

En el caso de un compuesto de fórmula (I), dosis adecuadas de compuesto activo en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, incluyen aquellas que dan una concentración media en el plasma de hasta 10 $\mu\text{mol/L}$, por ejemplo en el rango 0.001 a 10 $\mu\text{mol/L}$ durante el curso de tratamiento de la condición relevante. En cualquier caso, el facultativo, o persona experta, será capaz de determinar la posología actual que sea más apropiada para una persona individual, que

probablemente varía con la condición a tratarse, así como la edad, peso, sexo y respuesta de la persona particular a tratarse. Las posologías ya mencionadas son ejemplares del caso promedio. Naturalmente puede haber casos individuales donde se ameritan rangos de posología más altos o más bajos, y tales casos se encuentran dentro de la órbita de esta invención.

La formulación farmacéutica de la invención puede contener, y efectivamente contendrá por lo general, varios otros ingredientes conocidos en el arte, por ejemplo preservantes, agentes estabilizantes, agentes reguladores de viscosidad, agentes emulsificantes o agentes amortiguadores. Así, la formulación farmacéutica de la invención comprenderá típicamente una cantidad total de (a) el compuesto de fórmula (I) y (b) otro agente anti-trombótico (los ingredientes activos) en el rango de 0.05 a 99 %p (porcentaje en peso), más preferiblemente en el rango de 0.10 a 70 %p, y aun más preferiblemente en el rango de 0.10 a 50 %p, basándose todos los porcentajes en peso en la formulación total.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto (A):

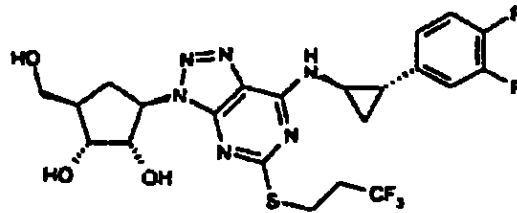


(A)

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

29
B

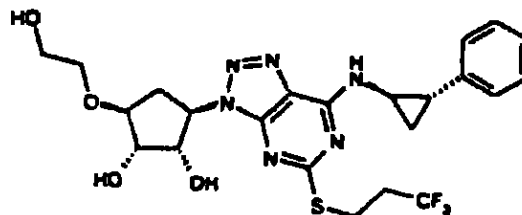
De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto (B):



(B)

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

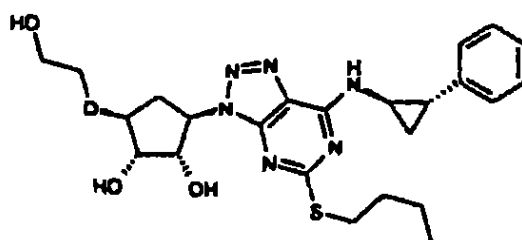
De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto (C):



(C)

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con la invención se provee además un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto (D):

30
/

(D)

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

EJEMPLOS

La invención se ilustra, pero en ninguna forma se limita, por el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

Modelo de Trombosis de Arteria Femoral Canina – compuesto A y aspirina

Compuesto A como se define más arriba se usó en combinación con aspirina en un modelo de perro de trombosis de arteria femoral para determinar si la combinación de un antagonista de receptor P_{2T} y pre-tratamiento con aspirina tendría un perfil mejorado comparado con el efecto de cualquiera de los dos agentes usado solo.

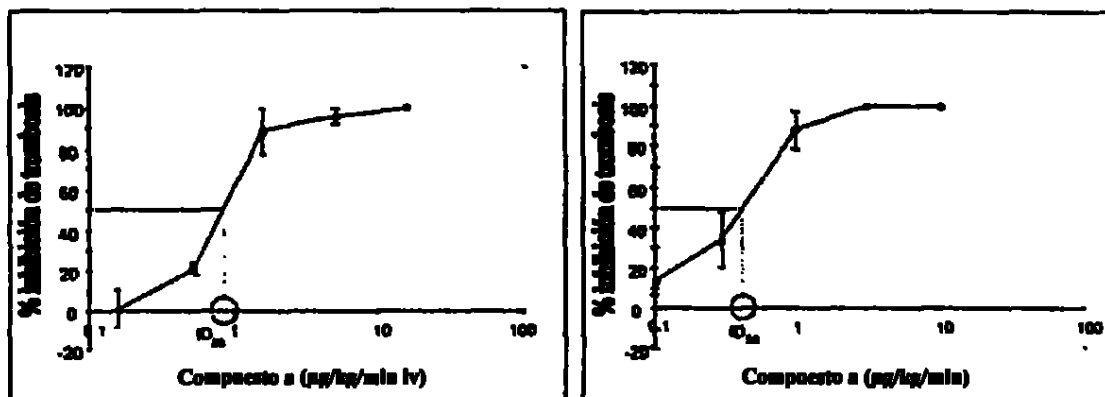
Los resultados de los experimentos son evidentes en Figura I, en la cual hay una clara (si bien no estadísticamente significativa) hacia una potencia anti-trombótica creciente (como se evalúa por la dosis (ID₅₀) requerida para producir 50% de inhibición de trombosis) de Compuesto A cuando se administra en combinación con aspirina.

31
28
27

Figura 1: Efecto de un compuesto (A) administrado con y sin aspirina, en un modelo de perro de trombosis arterial

-aspirina

+aspirina



Abreviaturas

ADP = adenosina difosfato

Antagonista de GPIIb/IIIa = antagonista de glicoproteína IIb/IIIa

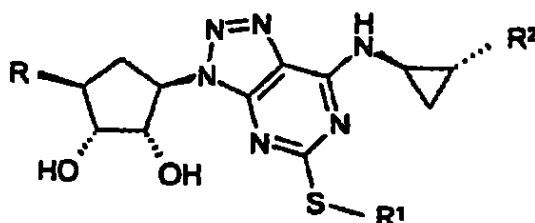
PTCR = revascularización coronaria transluminal percutánea

PTCA = angioplastia coronaria transluminal percutánea

**Reivindicaciones**

1. Un kit de partes que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde:

R es CH_2OH ó $O(CH_2)_2OH$;

R^1 es C_{3-4} alquilo sustituido opcionalmente por tres átomos de halógeno;

R^2 es fenilo ó 3,4-difluorofenilo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

(componente a); y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b);

donde componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma (que puede ser la misma o diferente) que es apropiada para administración en conjunción uno con otro.

2. Un kit de partes de acuerdo con reivindicación 1 en donde R^1 es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo o n-butilo.

3. Un kit de partes de acuerdo con reivindicación 1 ó 2, en donde el agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

4. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista $GPIIb/IIIa$,

33
2
3

un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

5. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente anti-trombótico es un inhibidor directo de trombina, y/o un profármaco de un inhibidor directo de trombina.

6. Un kit de partes como se reivindica en reivindicación 5 en donde el inhibidor de trombina es melagatran.

7. Un kit de partes como se reivindica en reivindicación 5 en donde el profármaco de un inhibidor directo de trombina es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$.

8. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde componentes (a) y (b) son apropiados para administración secuencial, separada y/o simultánea.

9. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en terapia médica.

10. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de trombosis.

11. Un método de tratar trombosis que comprende usar un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un receptor $\text{P}_{2\text{T}}$ y otro agente anti-trombótico a una persona que padece de dicho trastorno, o susceptible a él.

34
L
M

12. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un kit de partes para el tratamiento de trombosis.

13. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo;

en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 13 en donde R¹ es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo o n-butilo.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 13 ó 14, en donde el agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

17. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde el agente anti-trombótico es un inhibidor directo de trombina y/o un profármaco de un inhibidor directo de trombina.

35

18. Una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 17 en donde el inhibidor de trombina es melagatran.

19. Una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 17 en donde el profármaco de un inhibidor directo de trombina es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$.

20. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, para uso en terapia médica.

21. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, para uso en el tratamiento de trombosis.

22. El uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trombosis.

23. Un método de tratar trombosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, a una persona que padece de dicho trastorno, o susceptible a él.

24. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) con otro agente anti-trombótico.

25. El uso de:

(a) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

36


(b) una formulación farmacéutica que comprende otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en terapia.

26. El uso de:

(a) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que comprende otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento de trombosis.

27. Un método de tratar trombosis que comprende administrar a una persona que padece de tal condición, o susceptible a ella:

(a) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y

(b) una formulación farmacéutica que comprende otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

28. Un método de acuerdo con reivindicación 27 en donde R es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo o n-butilo.

29. Un método de acuerdo con reivindicación 27 ó 28, en donde el agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, y cualquier combinación de los mismos.

37
2
3

30. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde el agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos

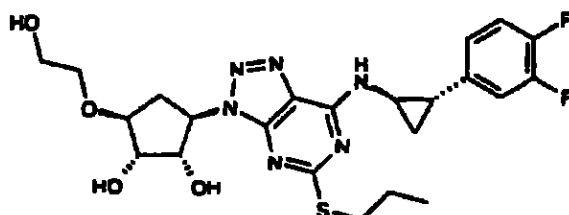
31. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en donde el agente anti-trombótico es un inhibidor directo de trombina y/o un profármaco de un inhibidor directo de trombina.

32. Un método de acuerdo con reivindicación 31 en donde el inhibidor de trombina es melagatran.

33. Un método de acuerdo con reivindicación 31 en donde el profármaco de un inhibidor directo de trombina es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$.

34. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en reivindicación 1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento a usarse en combinación con otro agente anti-trombótico en el tratamiento de trombosis.

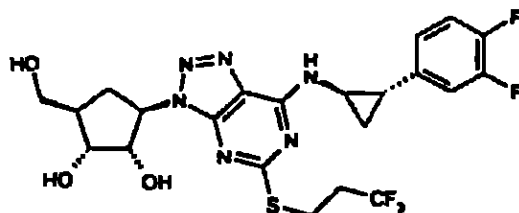
35. Un compuesto de fórmula (I) que es:



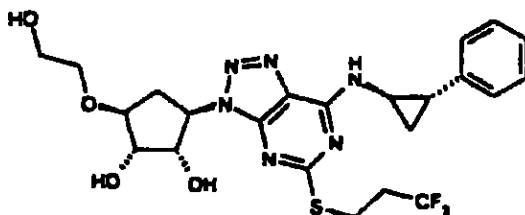
38
2

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos

36. Un compuesto de fórmula (I) que es:

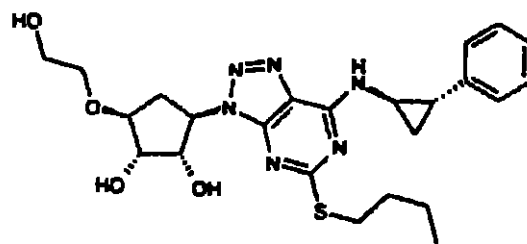


en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista de GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.



en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

38. Un compuesto de fórmula (I) que es:

39
27

en combinación con aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista GPIIb/IIIa, un inhibidor directo de trombina, un profármaco de un inhibidor directo de trombina, warfarina, un inhibidor de factor Xa, heparina, una heparina de bajo peso molecular, activador de plasminógeno tisular, tenecteplase, o cualquier combinación de los mismos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE_02/01033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/519, A61K 31/194, A61K 45/00, A61K 38/55, A61P 7/02, A61P 9/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 0034283 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 June 2000 (15.06.00) --	1-38
Y	WO 9703084 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 30 January 1997 (30.01.97), page 6, line 26 - page 7, line 2 --	1-38
Y	WO 0053264 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 14 Sept 2000 (14.09.00) --	1-38
Y	WO 9729753 A1 (SANOFI), 21 August 1997 (21.08.97) --	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 2002

Date of mailing of the international search report

06-09-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

GERD STRANDELL/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01033

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 0064470 A1 (ASTRAZENECA AB), 2 November 2000 (02.11.00) --	1-38
P,A	WO 0139781 A1 (ASTRAZENECA AB), 7 June 2001 (07.06.01) -- -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al application No.
PCT/SE02/01033

41

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.: 11, 23, 25-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
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:
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

Internat'l application No.
PCT/SE02/01033

Claims 11,23,25-33 relat to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based n the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

06/07/02

International application No.

PCT/SE 02/01033

32

Patent document cited in search report			Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO	0034283	A1	15/06/00	AU	2016500	A	26/06/00	
				BR	9915883	A	21/08/01	
				CN	1334816	T	06/02/02	
				CZ	20011962	A	14/11/01	
				EP	1135391	A	26/09/01	
				NO	20012725	A	31/07/01	
				SE	9804211	D	00/00/00	
				TR	200101567	T	00/00/00	
				AP	200102040	D	00/00/00	
				AU	745915	B	11/04/02	
				AU	5077599	A	07/02/00	
				BR	9912104	A	02/05/01	
				EE	200100007	A	17/06/02	
				EP	1097139	A	09/05/01	
				HR	20010038	A	31/12/01	
				NO	20010210	A	15/03/01	
				PL	345389	A	17/12/01	
				SE	9901271	D	00/00/00	
WO	9703084	A1	30/01/97	AT	217010	T	15/05/02	
				AU	699034	B	19/11/98	
				AU	6375196	A	10/02/97	
				BR	9609467	A	02/03/99	
				CA	2226758	A	30/01/97	
				CN	1069321	B	08/08/01	
				CN	1195353	A	07/10/98	
				CZ	9800025	A	12/08/98	
				DE	69621021	D	00/00/00	
				EE	3616	B	15/02/02	
				EE	9800026	A	17/08/98	
				EP	0840740	A,B	13/05/98	
				SE	0840740	T3		
				GB	9514074	D	00/00/00	
				HU	9802448	A	28/05/99	
				IL	122814	A	30/04/01	
				JP	11508914	T	03/08/99	
				NO	310624	B	30/07/01	
				NO	980080	A	06/03/98	
				NZ	312258	A	30/08/99	
				PL	182680	B	28/02/02	
				PL	324396	A	25/05/98	
				RU	2174518	C	10/10/01	
				SK	2398	A	11/01/99	
				TR	9800019	T	00/00/00	
				TW	427996	B	00/00/00	
				US	5747496	A	05/05/98	
				ZA	9605905	A	13/01/97	
				GB	9520311	D	00/00/00	
				GB	9522837	D	00/00/00	
WO	0053264	A1	14/09/00	BR	0010381	A	05/02/02	
				CN	1346292	T	24/04/02	
				EP	1161279	A	12/12/01	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

06/07/02

International application No.

PCT/SE 02/01033

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9729753	A1	21/08/97	AT	218870 T	15/06/02
				AU	715655 B	10/02/00
				AU	1180597 A	17/07/97
				AU	1884497 A	02/09/97
				BR	9707556 A	27/07/99
				CA	2246289 A	21/08/97
				CN	1211922 A	24/03/99
				CZ	9802499 A	11/11/98
				DE	69713287 D	00/00/00
				EE	3513 B	15/10/01
				EE	9800247 A	15/02/99
				EP	0881901 A,B	09/12/98
				FR	2744918 A,B	22/08/97
				HU	9901144 A	28/09/99
				IL	125848 A	21/11/00
				JP	11510818 T	21/09/99
				NO	983812 A	09/10/98
				NZ	331444 A	27/04/01
				PL	327923 A	04/01/99
				SK	110598 A	11/01/99
				TR	9801608 T	00/00/00
				US	5989578 A	23/11/99
WO	0064470	A1	02/11/00	AU	4633600 A	10/11/00
				AU	5768499 A	14/03/00
				BR	0009847 A	08/01/02
				CN	1356908 T	03/07/02
				CZ	20013757 A	15/05/02
				EP	1112388 A	04/07/01
				EP	1200118 A	02/05/02
				NO	20015107 A	19/10/01
				SE	9901442 A	22/10/00
				TR	200103017 T	00/00/00
WO	0139781	A1	07/06/01	SE	9904419 D	00/00/00
				AU	1910901 A	12/06/01
				NO	20022606 D	00/00/00
				SE	9904377 D	00/00/00

PCT REQUEST

100294-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2002 03:12:25 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100294-1 WO
1	Title of invention	PHARMACEUTICAL COMBINATIONS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DIXON, John
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2002 09:12:25 PM

100284-1 WO

II-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HUMPHRIES, Robert
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	NICOL, Alexander
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB
IV-1	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
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. 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.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	31 May 2001 (31.05.2001)
VI-1-2	Number	0101932-2
VI-1-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2002 03:12:25 PM

100284-1 WO

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	31 May 2001 (31.05.2001)	
VII-2-2	Number	SE 01/00708	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2002 03:12:25 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (iv)		an assignment from DIXON, John to ASTRAZENECA AB, dated 09 July 2001 (09.07.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from HUMPHRIES, Robert to ASTRAZENECA AB, dated 12 July 2001 (12.07.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from NICOL, Alexander to ASTRAZENECA AB, dated 13 July 2001 (13.07.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.05.2002 03:12:25 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	14	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	28	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 643/2002	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 01/00708	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Gunilla Fredriksson</i>	
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Gunilla Fredriksson	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the International application)

VALIDATION LOG

Yellow	Names
Yellow	Applicant 1.:Street address missing Agent 1.:Street address missing
Green?	Contents
Green?	The International application contains no drawings. Please verify.
Green?	Payment
Green?	Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
Green?	Annotate
Green?	The name of the person signing the request or/and the capacity in which the person signs has/have not been indicated. Please be informed that some receiving Offices require that this information be present along with the signature.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

- the information contained on printed Request form is correct;
- Box X of the Request form and item 12-23 of the Annex to the Request form have been signed;
- all elements of the International application as indicated in Boxes VII and IX of the Request form have been attached; and,
- the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

• The present invention provides novel pharmaceutical combinations and their use in anti-thrombotic therapy. The combinations comprise a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

• [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy]

and another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

so H

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/SE

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 100294-1 WO	
International application No. PCT/SE02/01033	International filing date (day/month/year) 29 May 2002 (29.05.2002)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 31 May 2001 (31.05.2001)	
Title of invention PHARMACEUTICAL COMBINATIONS			
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.) AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +46 8 553 260 00	
		Facsimile No. +46 8 553 288 20	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
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.) DIXON, John AstraZeneca R&D Chamwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
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.) HUMPHRIES, Robert AstraZeneca R&D Chamwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

NICOL, Alexander
AstraZeneca R&D Chamwood
Bakewell Road
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed 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.)Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

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 filed

the description

☐ as originally filed☐ as amended under Article 34

the claims

☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34

the 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**

This 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): |
| 4. ☒ copy of general power of attorney;
reference number, if any: GF 4398/2002 | |

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).

Södertälje, 11 December 2002

Christer Wahlström

Christer Wahlström
Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

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:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

X
57
65

Applicant's or agent's file reference 100294-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE02/01033	International filing date (day/month/year) 29.05.2002	Priority date (day/month/year) 31.05.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: A61K 31/519, A61K 31/194, A61K 45/00, A61K 38/55, A61P 7/02, A61P 9/10		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11.12.2002	Date of completion of this report 20.08.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Gerd Strandell/Els Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01033

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig. _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01033

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 11, 23, 25-33

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11, 23, 25-33
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01033

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

58

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

At least claims 1, 3-5, 13, 15-17, 24 and 34-38 are not clear and concise because of the wordings "another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof", "anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof", "a direct thrombin inhibitor and/or a prodrug of a direct thrombin inhibitor", "a GPIIb/IIIa antagonist", "a factor Xa inhibitor" and "tissue plasminogen activator". Confer PCT, Article 6. ("Claims shall be clear and concise. They shall be fully supported by the description".)

The following documents are cited:

D1: WO 0034283 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 June 2000 (15.06.00)

D2: WO 9703084 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD), 30 January 1997 (30.01.97), page 6, line 26 - page 7, line 2

D3: WO 0053264 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 14 September 2000 (14.09.00)

D4: WO 9729753 A1 (SANOFI), 21 August 1997 (21.08.97)

D5: WO 0064470 A1 (ASTRAZENECA AB), 2 November 2000 (02.11.00)

.../...

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

59/10

Continuation of: Box V

D1 discloses the P_{2T} receptor antagonists of formula (I), that is component (a) of the present claims.

D2, among others, discloses combination of a P_{2T} receptor antagonist and heparin and/or aspirin.

Anti-thrombotic compounds, such as component (b) in claims 3-7, 16-19 and 35-38, are already known and used in different contexts, e.g. in mixtures to enhance the effects. See for example D3 to D5.

Furthermore, it is considered to be common knowledge to combine different pharmaceutical compounds in the same way as in the present application.

None of the cited documents has explicitly disclosed the invention claimed in claims 1-10, 12-22, 24 and 34-38. Thus, claims 1-10, 12-22, 24 and 34-38 are novel. However, given the facts above the subject matter of claims 1-10, 12-22, 24 and 34-38 is considered obvious to a person skilled in the art. It has not been shown, for the whole scope of the claims, that the invention claimed in claims 1-10, 12-22, 24 and 34-38 has any unexpected beneficial effects compared to those in the cited documents. Furthermore, the applicant has not shown and it is not likely that all the different combinations, formulations, kits and compositions claimed have the on page 2, lines 25-26 and page 13 alleged significant improvement of effect.

Consequently, the invention claimed in claims 1-10, 12-22, 24 and 34-38 is novel, is considered to fulfil the requirement of industrial applicability, but is not considered to fulfil the requirement of inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01033

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

At least claims 1, 3-5, 13, 15-17, 24 and 34-38 are not clear and concise because of the wordings "another anti-thrombotic agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof", "anti-platelet agents, anti-coagulant agents, fibrinolytic agents, and any combination thereof", "a direct thrombin inhibitor and/or a prodrug of a direct thrombin inhibitor", "a GPIIb/IIIa antagonist", "a factor Xa inhibitor" and "tissue plasminogen activator". Confer PCT, Article 6. ("Claims shall be clear and concise. They shall be fully supported by the description".)

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

6/2

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100294-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE02/01033	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 29.05.2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 31.05.2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 31/519, A61K 31/194, A61K 45/00, A61K 38/55, A61P 7/02, A61P 9/10		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones bajo el PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de la invención
- V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☒ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 11.12.2002	Fecha de la conclusión de este informe 20.08.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA/US) Patent- och registreringsverket Box 5085 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. 08-667 72 88	Empleado Autorizado Gerd Strandell/Els Teléfono No. 08-782 25 00

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 1998)

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01033

62

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____ como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ las reivindicaciones:
Páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ los dibujos:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____
- ☐ la parte del listado de secuencias de la descripción:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas _____, radicadas con la petición
páginas _____, radicadas con la carta de _____

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma siguiente _____ que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas _____
- ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ de los dibujos, hojas/fig. _____

5. El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención tal como se radicó según se indica a continuación en el Cuadro Suplementario (regla 70.2 (c)).**

* Hojas intercambiables, que se presentaron a la Oficina de Radicación con base en una solicitud según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentadas inicialmente" y no se le adjuntan porque no contienen ningún tipo de modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).

** Toda hoja intercambiable que incluya modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01033

63

III. Ausencia de formulación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no se obvia), o ser susceptible de aplicación industrial no sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ las reivindicaciones Nos. 11, 23, 25-33

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones. 11, 23, 25-33
se refieren al siguiente asunto que no requiere un examen preliminar internacional (especificar)

Véase Regla 67.1. (iv) PCT: Métodos para tratamiento del organismo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar elementos particulares más adelante*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan confusas que no puede formarse un concepto que tenga sentido (*especificar*):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas en forma tan inapropiada por la descripción, que no puede formarse un concepto que tenga significado.

- ☐ No se ha establecido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional que tenga sentido debido al incumplimiento del listado de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos del estándar estipulado en Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ no se ha suministrado el formato escrito o no cumple el estándar.
☐ no se ha suministrado el formato de lectura por computador o no cumple con el estándar.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. **GA**

PCT/SE02/01033

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-10, 12-22, 24, 34-38</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

Por lo menos las reivindicaciones 1, 3-5, 13, 15-17, 24 y 34-38 no son claras y concisas debido a los términos "otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo", "agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos", "un inhibidor directo de trombina y/o un profármaco de un inhibidor directo de trombina", "un antagonista de GPIIb/IIIa", "un inhibidor de factor Xa" y "activador de plasminógeno tisular". Confróntese PCT, Artículo 6. ("Las reivindicaciones deben ser claras y concisas. Estarán completamente sustentadas por la descripción".)

Se citan los siguientes documentos:

D1: WO 0034283 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 de junio de 2000 (15.06.00)

D2: WO 9703084 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD), 30 de enero de 1997 (30.01.97), página 6, renglón 26 - página 7, renglón 2

D3: WO 0053264 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 14 de septiembre de 2000 (14.09.00)

D4: WO 9729753 A1 (SANOFI), 21 de agosto de 1997 (21.08.97)

D5: WO 0064470 A1 (ASTRAZENECA AB), 2 de noviembre de 2000 (02.11.00)

... / ...

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE02/01033

65

Cuadro Suplementario

(A utilizarse si el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes es insuficiente)

Continuación de: Cuadro V

D1 divulga los antagonistas de receptor P_{2T} de fórmula (I), que es componente (a) de las presentes reivindicaciones.

D2, entre otros, divulga la combinación de un antagonista de receptor P_{2T} y heparina y/o aspirina.

Compuestos anti-trombóticos, tales como componente (b) en reivindicaciones 3-7, 16-19 y 35-38, ya se conocen y emplean en diferentes contextos, por ejemplo, en mezclas para acentuar los efectos. Véase por ejemplo D3 a D5.

Más aun, se considera que es conocimiento común combinar diferentes compuestos farmacéuticos en la misma forma de la presente solicitud.

Ninguno de los documentos citados ha divulgado explícitamente la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-10, 12-22, 24 y 34-38. Por consiguiente, las reivindicaciones 1-10, 12-22, 24 y 34-38 son novedosas. No obstante, dados los hechos anteriores el asunto en cuestión de las reivindicaciones 1-10, 12-22, 24 y 34-38 se considera obvio para una persona experta en el arte. No se ha mostrado, para toda la órbita de las reivindicaciones, que la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-10, 12-22, 24 y 34-38 tenga efectos benéficos inesperados comparados con los señalados en los documentos citados. Más aun, el solicitante no ha demostrado, y no es probable que todas las diferentes combinaciones, formulaciones, kits y composiciones reivindicadas posean la significativa mejora de efecto alegada en página 2, renglones 25-26 y página 13.

En consecuencia, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-10, 12-22, 24 y 34-38 es novedosa, se considera que responde al requerimiento de posibilidad de aplicación industrial, pero no se considera que satisfaga el requerimiento de actividad inventiva.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE02/01033

66

VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o la cuestión de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

Por lo menos las reivindicaciones 1, 3-5, 13, 15-17, 24 y 34-38 no son claras y concisas debido a los términos "otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo", "agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos", "un inhibidor directo de trombina y/o un profármaco de un inhibidor directo de trombina", "un antagonista de GPIIb/IIIa", "un inhibidor de factor Xa" y "activador de plasminógeno tisular". Confróntese PCT, Artículo 6. ("Las reivindicaciones deben ser claras y concisas. Estarán completamente sustentadas por la descripción".)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 16-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 8883 • TELEFAX 020-7637 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

62/2

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, legalizó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. GARBRAH**, Oficial de del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **AstraZeneca AB**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIR H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



BRIGARD & CASTRO

SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotr@s) ASTRAZENECA AB

I (We) ASTRAZENECA AB

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertalje,
SUECIA

Domiciled In: S-151 85, Sodertalje
SWEDEN

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities all necessary steps to such effect, and anything else that they may deem pertinent to the protection of my (our) interest(s) with all the other powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asmiamo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

MACLESFIELD, CHESHIRE
ENGLAND

hoy de de

HUGO NAVARRO ALVAREZ

(TRANSMITTED BY E. INTERPRETE OFFICIAL)

20

This 10 NOV 2000 day

of 20

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

David Eric Giles

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

De ASTRAZENECA AB

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

**LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA**

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

DAVID ERIC GILES
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of SWEDEN
under date of 3RD JANUARY 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

On this
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

**LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED**

70 K

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

NOTARIO ALVAREZ
IRAGUI
INTERPRETE OFICIAL
Rev. 14 de Noviembre 1999

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbrah**



[Handwritten signature]

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO
DE LA OFICINA DE NOTARIA, PARA
QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE
AL D. J. GARBRAH QUE HE TENIDO A LA VISTA
EL D. 14 DE NOVIEMBRE DE 2000
2-6 NOV. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

71 28

TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado **ASTRAZENECA AB**, una compañía domiciliada en S-151 85. Sodertalje, SUECIA al doctor **RAMIRO CASTRO** y **HECTOR GOMEZ**, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

+++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en: Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-
+++++

Firma ilegible (Firmado)
Notario Público
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. **D644894**
Fecha...**14 de Noviembre del año 2000**
Este documento porta
la firma/sello de

J. B. Hodgeson



actuando en la capacidad de

Notario Público

Firmado por: **J. Garbrah**

Firma ilegible (firmado)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1476 Minjuliado 1999

72

Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

**HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.**

++++
**EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 15 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hasta por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 2000.**

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

++++
**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.**


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999

**Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000.**



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.	()	(X)
- 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:

Edelmi Naranjo

Fecha: 28-11-2003

PETITORIO

AS: 92.724

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 105239 00

Radicación: 03-105239
Fecha (FNU): 2003-11-20 17:11:02
Trámite: 011 PCT-PROCESO 3/9 FASE NUCI 411 PROSEGUIR
Dependencia: 01000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

Radicación 03-105239
Fecha 20-11-03

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL 31-12-2003

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: John Dixon, Robert Humphries, Alexander Nicol

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, GB; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Gran Bretaña, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01033 Fecha 29-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/098428 A1 Fecha 05-12-2002

6 Título (54): COMBINACIONES FARMACEUTICAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/519

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

31-05-2001

(31) Número de Solicitud

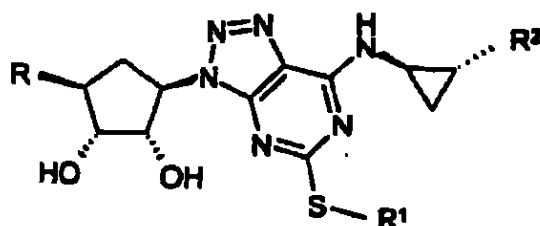
0101932-2

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

25
76
77**Reivindicaciones**

1. Un kit de partes que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde:

R es CH₂OH ó O(CH₂)₂OH;

R¹ es C₃₋₄ alquilo sustituido opcionalmente por tres átomos de halógeno;

R² es fenilo ó 3,4-difluorofenilo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

(componente a); y

(b) otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b);

donde componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma (que puede ser la misma o diferente) que es apropiada para administración en conjunción uno con otro.

2. Un kit de partes de acuerdo con reivindicación 1 en donde R¹ es n-propilo, 3,3,3-trifluoropropilo o n-butilo.

3. Un kit de partes de acuerdo con reivindicación 1 ó 2, en donde el agente anti-trombótico se selecciona de agentes anti-plaquetarios, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, y cualquier combinación de los mismos.

4. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente anti-trombótico se selecciona del grupo conformado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, un antagonista GPIIb/IIIa,



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 11337

ASUNTO:	Radicación N°	03-105239
	Solicitud internacional	PCT/SE02/01033
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2003
	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).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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 CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

26 DIC. 2003

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