

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-75091

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "Preparación de combinación de caripride
inhibidor de intercambio de sodio hidrógeno con
inhibidores ACE para prevenir la falla cardíaca y
otras disfunciones orgánicas relacionadas con la edad
desórdenes relacionados con la edad y para la
prolongación de la vida."

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/403

71. SOLICITANTE Aventis Rhorma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hellmann Prestepo

22. BOGOTA, D.C., 3 de agosto de 2004

5

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.

SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Dirección: Brünigstrasse 50 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número <u>2.878.023</u> TP <u>5903</u>
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: LINZ Wolfgang Dirección Huxelrebenweg 54, Nacionalidad o Domicilio: 55129 Mainz, Alemania	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00587 Fecha Enero 22 de 2003
Publicación Internacional No. NO 03/066045 A1 Fecha Agosto 14 de 2003

⑥ Título (54) "PREPARACION DE COMBINACION DE CARIPORIDE INHIBIDOR DE INTERCAMBIO DE SODIO-HIDROGENO CON INHIBIDORES ACE PARA PREVENIR LA FALLA CARDIACA Y OTRAS DISFUNCIONES ORGANICAS RELACIONADAS CON LA EDAD, DESORDENES RELACIONADOS CON LA EDAD Y PARA LA MEJORA DE LA VIDA".

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/403

PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Alemania</u>	(32) Fecha <u>Febrero 4, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>102 04 571.2</u>

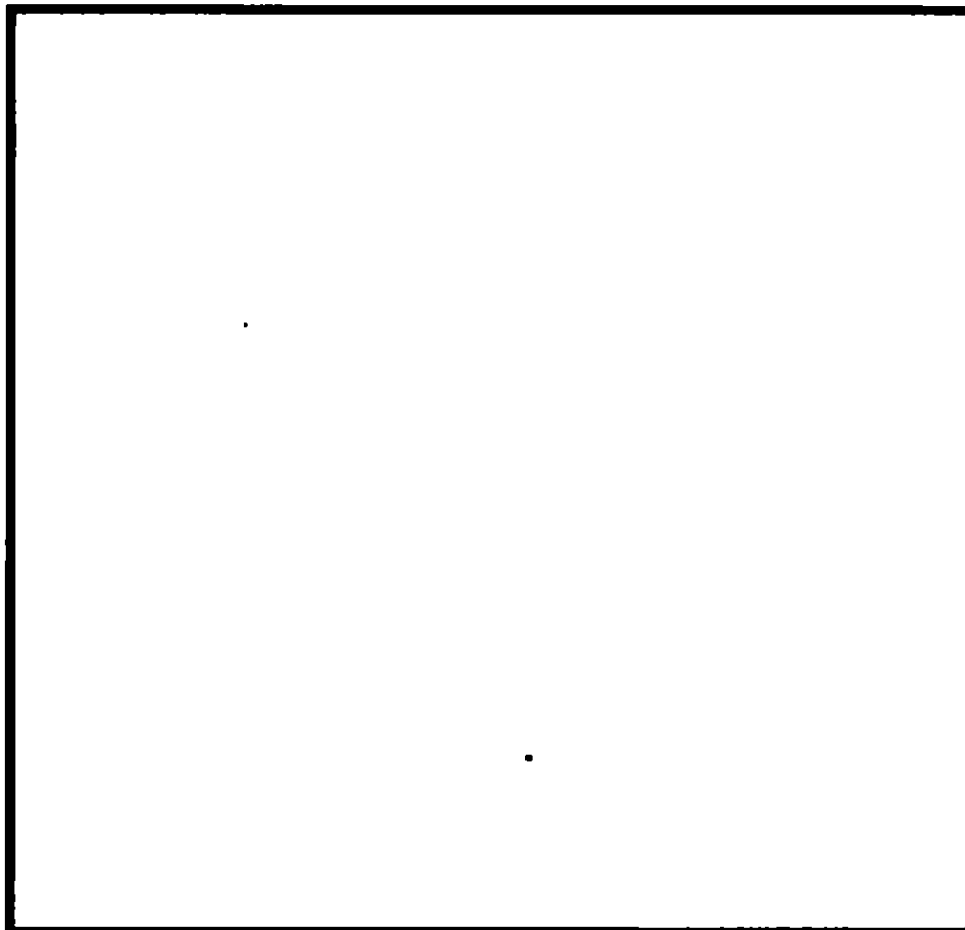
⑧ Comprobante de pago No. 04 - 59,949 Fecha Julio 29 de 2004

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

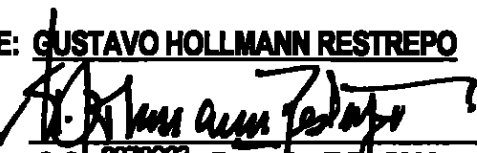
(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:


C.C. 2878023, Bogotá T.F. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
SCHINDLER Ursula	Robert-Stolz-Strasse 56,	65812 Bad Soden, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud PCT internacional.

Formulario PCT/IB/304 notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04073091 00000000 Folios: 50
Fecha (AED): 2004-06-03 16:26:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 59,949
FECHA : JULIO 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23284932	29/07/2004	844,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS *Ref 55960*

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5
1111 421176 CO

G. HOLLMANN RESTREP
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave Blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

on this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

To(usotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

actuando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en
la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y recursos; 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 tomar todo el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto de obtener, tomar todas las medidas que creyeren convenientes para la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento, desde ahora, quedo (quedamos) válido y bueno todo cuanto los apoderados (apoderados) hicieren (hiciere) en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies; that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

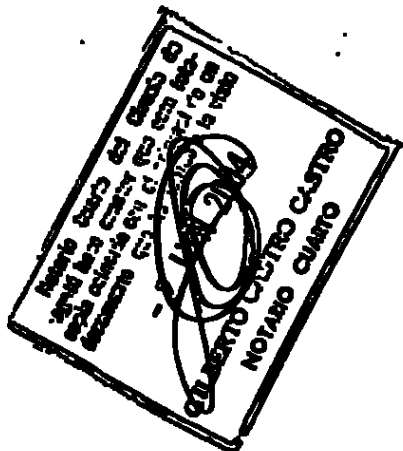
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

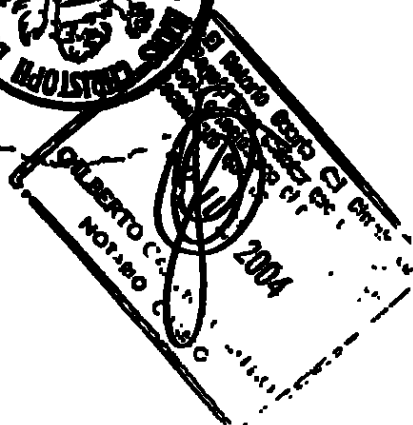
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40
=====


Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Reich
und die Echtheit des beifolgenden Dienst-
stempels wird hiernüt bestätigt.
Eugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

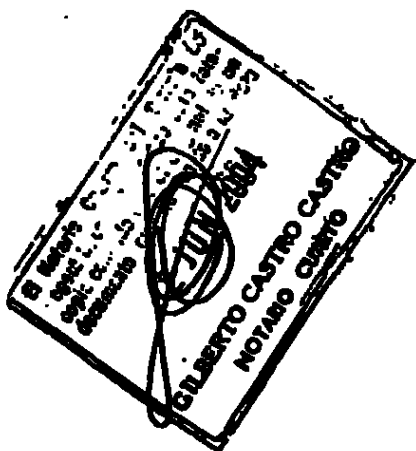
Frankfurt am Main, den 17. 2. 09

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

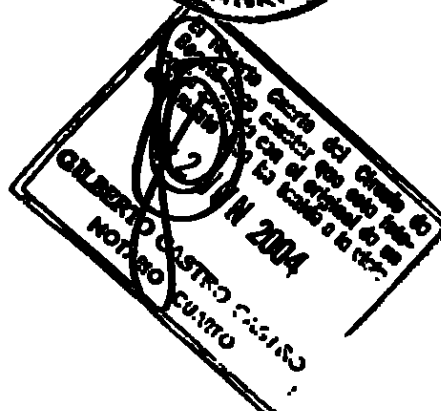
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

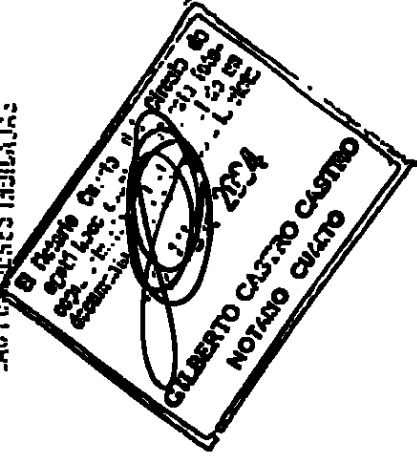
US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arvel
137357

De la Cruz
LA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESCRITO
LAS FUENTES INDICADAS



NO SE COPIA
RESPONSALEDADE DEL TEXTO

2000. MAR 21 AYO 20

Mojana
ESTE DELEGALIZACIONES
DELEGACION D.C.

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

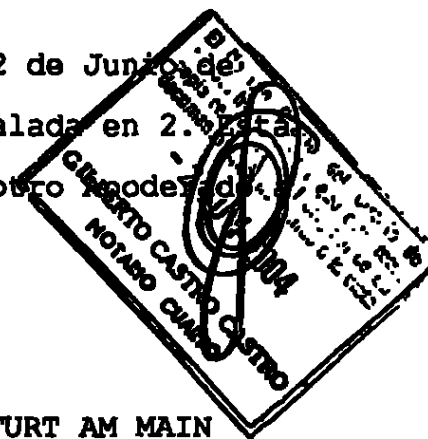
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

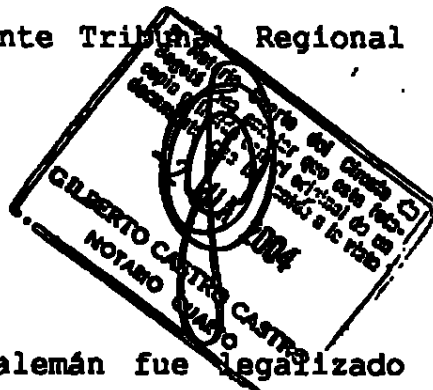
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

AD LF WATZKE

AD LF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *11/2/00*

Jefe DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

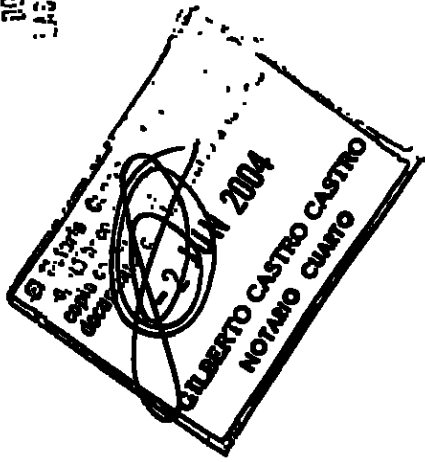
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

11/2/00

11/2/00

11/2/00

LA TIENDA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERADA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/066045 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/403,
31/155, A61P 9/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00587

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Januar 2003 (22.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 04 571.2 4. Februar 2002 (04.02.2002) DE

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,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder: LINZ, Wolfgang; Huxelsheweg 54, 55129
Mainz (DE). SCHINDLER, Ursula; Robert-Stolz-Strasse
56, 65812 Bad Soden (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: COMBINATION PREPARATION OF THE SODIUM-HYDROGEN EXCHANGE INHIBITOR CARIPORIDE WITH
ACE INHIBITORS FOR PREVENTING HEART FAILURE AND OTHER AGE-RELATED DYSFUNCTIONS OF ORGANS,
AGE-RELATED DISEASES AND FOR PROLONGING LIFESPAN

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARAT DES NATRIUM-WASSERSTOFF-AUSTAUCH-INHIBITORS CARIPORIDE
MIT ACE-HEMMERN ZUR VERHINDERUNG DER HERZINSUFFIZIENZ UND ANDERER ALTERSBEDINGTER ORGAN-
DYSFUNKTIONEN, ALTERSBEDINGTER ERKRANKUNGEN UND ZUR LEBENSVERLÄNGERUNG

(57) Abstract: The invention relates to a combination preparation of cariporide and ramipril for preventing or delaying or effecting
partial regression of age-related dysfunctions of organs, especially heart failure, of age-related diseases and for prolonging lifespan.
The invention also relates to the use of said combination preparation.

(57) Zusammenfassung: Kombinationspräparat von Cariporide und Ramipril zur Verhinderung oder Verzögerung bzw. partiellen
Regression von altersbedingten Organ-Dysfunktionen, insbesondere der Herzinsuffizienz, von altersbedingten Erkrankungen und
zur Lebensverlängerung und seine Verwendung.

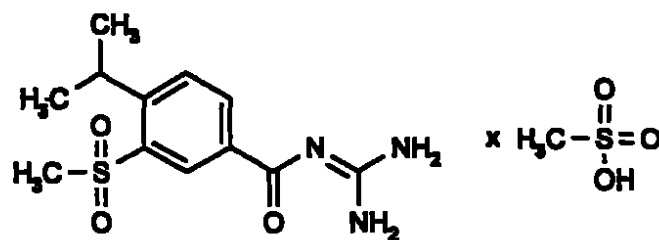
WO 03/066045 A1

Beschreibung

Kombinationspräparat des Natrium-Wasserstoff-Austausch-Inhibitors Cariporide mit ACE-Hemmern zur Verhinderung der Herzinsuffizienz und anderer altersbedingter Organ-Dysfunktionen, altersbedingter Erkrankungen und zur Lebensverlängerung

Die Erfindung beschreibt eine Kombination von Cariporide (HOE 642), einem Inhibitor des zellulären Natrium-Wasserstoff-Austauschers, mit dem ACE-Hemmer Ramipril, und ihre Anwendung in der Human- und Veterinärmedizin für die Verhinderung der Herzinsuffizienz und anderer altersbedingter Funktionsstörungen und dysfunktioneller Veränderungen von Organen des Körpers und für die Verhinderung altersbedingter Erkrankungen und für die Lebensverlängerung unter Wahrung einer verbesserten Lebensqualität.

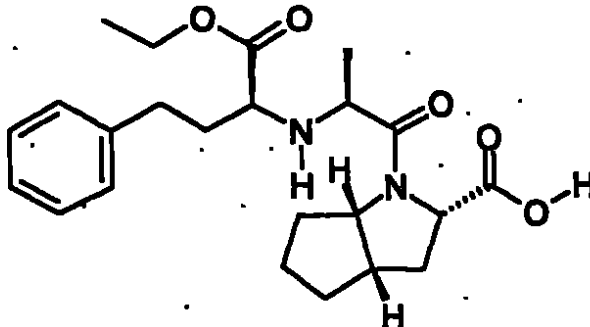
In der WO 00 / 38 661 wird die Verwendung von Hemmern des Natrium-Wasserstoff-Austauschers (NHE) zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung von altersbedingter Organ-Dysfunktion, altersbedingten Erkrankungen und zur Lebensverlängerung beschrieben. Dabei werden Inhibitoren des zellulären Natrium-Wasserstoff-Austauschers zur Herstellung eines Medikaments für die Verhinderung altersbedingter Funktionsstörungen und dysfunktioneller Veränderungen von Organen des Körpers und für die Verhinderung altersbedingter Erkrankungen und für die Lebensverlängerung unter Wahrung einer verbesserten Lebensqualität beschrieben. Als typischer Vertreter der NHE-Inhibitoren werden Cariporide und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze benannt, zum Beispiel das Cariporide Mesilat mit der nachfolgenden Formel:



Im folgenden werden die freie Base des Cariporids und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, einschließlich des Cariporide Mesilats, unter dem Begriff Cariporide zusammengefasst.

- 5 In der WO 00 / 38 661 wurden die biologischen Befunde an normotensiven gesunden Ratten erhoben. Im Gegensatz zu NHE-Inhibitoren sind Hemmer des Angiotensin Converting Enzymes (ACE) am Beispiel von Ramipril ohne jegliche protektive Wirkung auf die geschilderten krankhaften altersbedingten Organveränderungen in alten normotensiven Ratten. Weiterhin wird in der WO 00 / 38-661 die Kombination von
- 10 NHE-Inhibitoren mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorantagonisten usw. in Erwägung gezogen, um zusätzlich zur alterungsprotektiven Wirkung der NHE-Inhibitoren den möglichen Benefit einer blutdrucksenkenden Wirkung von Hypotensiva zu nutzen. Eine Steigerung einer lebensverlängernden Wirkung bzw. einer protektiven Wirkung auf pathologische
- 15 altersbedingte Organveränderungen wurde nicht erwartet.

Aus der Literatur ist seit längerem bekannt, dass Ramipril mit der Formel



- die Infolge ihrer Hochdruckkrankheit verkürzte Lebensspanne von spontan
- 20 hypertensiven Ratten signifikant verlängert.

- In den vorliegenden Experimentalbefunden wird nun gezeigt, dass NHE-Inhibitoren allein und in Kombination mit ACE-Inhibitoren ebenfalls an spontan-hypertensiven Ratten (SHR) eine signifikante lebensverlängernde Wirkung und eine protektive
- 25 Wirkung auf pathologische altersbedingte Organveränderungen verursachen. Um eine Wirkung der Blutdrucksenkung durch den ACE-Inhibitor Ramipril als sekundären Effekt für eine mögliche Lebensverlängerung auszuschließen, wurde Ramipril in

unterschwelliger Dosis bezüglich Blutdrucksenkung angewandt. Dabei kam es in überraschender Weise in der Kombinationsbehandlung des NHE-Inhibitors Cariporide mit dem ACE-Inhibitor Ramipril bei nicht-blutdrucksenkender Wirkung zu signifikant günstigeren altersprotektiven Effekten. Die Kombinationsbehandlung ist beiden Einzelpräparaten signifikant überlegen.

Eine unterschwellige, nicht-blutdrucksenkende Dosis Ramipril liegt bei der Ratte üblicherweise in einem Bereich von 1 bis 50 µg pro kg Körpergewicht und pro Tag. Bei Menschen liegt eine unterschwellige Dosis Ramipril bei Verabreichung an eine Person von etwa 70 kg Körpergewicht im allgemeinen in einem Bereich von 0,1 bis 1,0 mg pro Tag und Mensch, bevorzugt 0,3 bis 0,7 mg pro Tag und Mensch, zum Beispiel bei 0,625 mg pro Tag und Mensch.

Für die Experimente wurden alte spontan hypertensive Ratten (Alter = 18 Monate) entweder mit dem NHE-Inhibitor Cariporide, oder mit einer unterschwelligen, nicht blutdrucksenkenden Dosis des ACE-Inhibitors Ramipril oder mit einer entsprechenden Kombination beider Wirkstoffe behandelt. Das Modell dieser hochdruckkranken Ratten wird allgemein als repräsentativ für die menschliche essentielle Hypertonie angesehen. Für jede Versuchsgruppe wurden 27 hypertensive Ratten im Alter von 18 Monaten eingesetzt. 3 Monate nach Behandlungsbeginn, als in der Placebo-Kontrollgruppe nur noch n = 7 überlebende Tiere vorhanden waren, wurde eine Interimsanalyse mit n = 7 Tieren aus jeder Gruppe durchgeführt. Die Herzen der mit niedrigen Dosen an Ramipril behandelten SHRs zeigten eine signifikante Verminderung der Herzkraft im Vergleich zu den Placebo-Kontrollherzen. Im Gegensatz hierzu verbesserte Cariporide und die Ramipril/Cariporide-Kombination die Herz-Funktion signifikant.

Ebenfalls wurde die mit der Herzinsuffizienz korrelierende myocardiale Fibrose signifikant durch Cariporide-Monotherapie sowie durch die Ramipril/Cariporide-Kombination vermindert. Die signifikant geringeren Herzgewichte zeigen ebenfalls die antifibrotische, gegen die Entstehung der Herzinsuffizienz gerichtete Wirkung der Ramipril/Cariporide-Kombination und von Cariporide.

Die Einzelpräparate Ramipril und Cariporide führen zu einer Verbesserung der Überlebensrate, im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Signifikante Unterschiede in den Überlebensraten von Cariporide und Ramipril konnten dabei nicht nachgewiesen werden. Überraschenderweise führt die Cariporide-Ramipril-Kombination zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate im Vergleich mit den durch die Einzelverbindungen erzeugten Effekten.

Cariporide kann somit erfindungsgemäß zusammen mit Ramipril am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen in vorteilhafter Weise als Arzneimittel verwendet werden. Gegenstand der Erfindung ist die Kombination von Cariporide und Ramipril zur Anwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin, zum Beispiel beim Hund. Die Kombination der beiden Wirkstoffe kann derart erfolgen, dass Cariporide und Ramipril zusammen in einem Medikament (Kombinationspräparat) verabreicht werden oder dass ein Medikament, welches einen Wirkstoff Cariporide enthält und ein separates Medikament, das Ramipril enthält, gleichzeitig oder nacheinander in jeder Reihenfolge verabreicht werden. Eine Verabreichung nacheinander schließt auch eine Kombination ein, bei der die einzelnen Medikamente zu unterschiedlichen Zeiten und auf unterschiedlichen Wegen verabreicht werden, um einen besseren Effekt zu erzielen. Es kann aber auch zweckmäßig sein, zunächst eine geeignete Dosis des einen Medikamentes zu verabreichen und anschließend das andere Medikament solange zu verabreichen, z.B. durch Infusion, bis der gewünschte Kombinationseffekt, z.B. verbesserte Herzfunktion eingetreten ist. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalles kann es günstiger sein, das Cariporide und das Ramipril in Form eines pharmazeutischen Kombinationspräparats zu verabreichen, in dem die beiden Wirkstoffe in einem festen Mengenverhältnis vorliegen, oder sie in Form von separaten pharmazeutischen Einzelpräparaten zu verabreichen. Im letzteren Falle, in dem das Mengenverhältnis der beiden Wirkstoffe variiert werden kann, können sich die Einzelpräparate in geeigneter Primärverpackung und gegebenenfalls zusammen mit einer auf die erfindungsgemäße Verwendung verweisenden Gebrauchsanweisung in einer gemeinsamen Verpackung befinden, oder die Einzelpräparate können sich gegebenenfalls jeweils zusammen mit auf die

erfindungsgemäße Verwendung verweisenden Gebrauchsanweisungen in getrennten Verpackungen befinden. Alle derartigen Erzeugnisse und Herstellungsarten werden von der vorliegenden Erfindung umfasst.

- 5 Das Gewichtsverhältnis von Cariporide zu Ramipril in den erfindungsgemäßen Kombinationen liegt üblicherweise in einem Bereich von 1 : 0,0001 bis 1 : 1, bevorzugt zwischen 1 : 0,0001 und 1 : 0,1, zum Beispiel zwischen 1 : 0,0005 und 1 : 0,01.

- 10 Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil sowohl Cariporide als auch Ramipril neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,01 bis 90 Gewichtsprozent Cariporide und Ramipril. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Wirkstoffe
15 zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Entsprechendes gilt auch für erfindungsgemäß eingesetzte pharmazeutische Zubereitungen, die die Wirkstoffe Cariporide und Ramipril separat
20 enthalten.

- Beansprucht werden insbesondere Kombinationspräparate aus Cariporide und Ramipril zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Krankheiten in der Human- oder Veterinärmedizin, zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten
25 Organschäden, zur Lebensverlängerung und/oder zur Verhinderung bzw. Hemmung des weiteren Fortschreitens der Herzinsuffizienz bzw. partiellen Regression der Erkrankung.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung von Cariporide und
30 Ramipril zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung und deren Verwendung als Medikament zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Krankheiten in der Human- oder Veterinärmedizin, zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten

Organschäden, zur Lebensverlängerung und/oder zur Verhinderung bzw. Hemmung des weiteren Fortschreitens der Herzinsuffizienz bzw. partielle Regression der Erkrankung.

- 5 Die Dosierung der zu verabreichenden Wirkstoffe Cariporide und/oder Ramipril hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Art der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten galenischen Formulierungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden
- 10 Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird. Wenn die Erfindungen am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel verwendet werden, so kann die Dosierung des Ramiprils im Bereich von 0,1 bis 10 mg pro Tag und pro
- 15 Mensch (bei etwa 70 kg Körpergewicht) variieren, bevorzugt von 0,1 bis 5 mg pro Tag und Mensch, besonders bevorzugt von 0,2 bis 2,5 mg pro Tag und Mensch. Die Ramipril-Dosis kann auch in einem unterschwelligen Bereich von 0,1 bis 1 mg pro Tag und Mensch gegeben werden, bevorzugt von 0,3 bis 0,7 mg pro Tag und Mensch. Bei Cariporide kann die Dosis zwischen 50 mg und 1 g pro Tag und Mensch variieren,
- 20 bevorzugt zwischen 100 bis 500 mg pro Tag und Mensch. Beispielsweise kann die Ramipril-Dosis 0,625 mg pro Tag und Mensch betragen und die Cariporide-Dosis 200 mg pro Tag und Mensch.

- Bei der erfindungsgemäßen Kombinationsbehandlung können Cariporide und Ramipril
- 25 in geringeren Dosen verabreicht werden als bei Verabreichung nur eines der beiden Wirkstoffe.

- Bei der erfindungsgemäßen Kombinationsbehandlung kann die Tagesdosis der Wirkstoffe auf einmal verabreicht werden oder sie kann auf mehrere, zum Beispiel
- 30 zwei, drei oder vier, Verabreichungen aufgeteilt werden.

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Kombinationen von Cariporide und Ramipril enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, transdermal oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall abhängig ist.

- 5 Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung
10 eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

- Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder Inerten Verdünnungsmitteln, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten
15 Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als
20 Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

- 25 Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung
30 oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Versuchsdaten

- Untersucht wurde der Effekt einer Kombination aus Ramipril und Cariporide auf die
5. Überlebensrate, Fibrose und die Herzgewichte von Ratten mit genetisch bedingter Hypertonie.

Hierfür wurden bei dem Experiment alte spontan hypertensive Ratten (Alter = 18 Monate) entweder mit dem NHE-Inhibitor Cariporide, oder mit einer unterschwelligen, nicht blutdrucksenkenden Dosis des ACE-Inhibitors Ramipril oder mit einer entsprechenden Kombination beider Wirkstoffe behandelt. Für jede der vier Behandlungsmethoden wurden 27 hypertensive Ratten im Alter von 18 Monaten eingesetzt. Als tägliche Dosis wurden 400 mg/ kg Körpergewicht Cariporide über das Futter (0,8% Cariporide in Standardrattendiät) und 10 µg/kg Körpergewicht Ramipril über das Trinkwasser verabreicht. 3 Monate nach Behandlungsbeginn, als in der Placebo-Kontrollgruppe nur noch n = 7 überlebende Tiere vorhanden waren, wurde eine Interimsanalyse mit n = 7 Tieren aus jeder Gruppe durchgeführt. Bei den restlichen, noch lebenden Ratten pro Gruppe wurden durchgehend ab dem 18. Monat die oben angegebenen Behandlungsmethoden angewandt. Zum Nachweis, dass die Dosis des Ramiprils nicht blutdrucksenkend war, wurde regelmäßig der Blutdruck von den Ratten nach der Tail-Cuff-Methode gemessen, wobei in den 4 Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren.

Bei der Untersuchung der Überlebensrate wurden für jede Versuchsgruppe also 20 Ratten im Alter von 18 Monaten eingesetzt (Tabelle 1). Die Beobachtungsergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

ruppe	Behandlung	N
1	Placebo	20
2	Ramipril	20
3	Carlporide	20
4	Kombination	20

Tab. 1: Versuchsgruppen

Alter (Monat)	Placebo	Carlporide	Ramipril	Kombi
18	20	20	20	20
19	10	18	18	20
20	4	16	15	18
21	0	12	11	18
22	0	8	9	18
23	0	7	4	16
24	0	7	0	14
25	0	5	0	13
26	0	0	0	8
27	0	0	0	7
28	0	0	0	3
29	0	0	0	0

5

Tab. 2: Anzahl Überlebender Ratten

Im folgenden wird untersucht, ob für die Präparatgruppen eine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber Placebo sowie für die Kombination eine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber den Einzelpräparaten nachweisbar ist.

10

Deskriptive Analyse

Fig. 1 zeigt den Verlauf der Überlebensrate für alle Behandlungsgruppen im Detail. Deutliche Unterschiede zwischen Placebo und Präparatgruppen einerseits, sowie zwischen den Einzelpräparaten und der Kombination sind bereits nach einer Versuchsdauer von 3 - 4 Monaten erkennbar.

5

Die Kombinationsbehandlung lieferte über den gesamten Versuchszeitraum hinweg die besten Ergebnisse. Ebenso ist ersichtlich, dass die Placebokontrolle allen Behandlungen deutlich unterlegen war.

10 Statistische Analyse

Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse aller paarweisen Vergleiche von jeweils zwei Behandlungsgruppen. Die Testergebnisse gelten auf einem multiplen Signifikanzniveau von 5%.

ruppe	vs. Gruppe	Test
Placebo	Cariporide	*
	Ramipril	*
	Kombi	*
Kombi	Ramipril	*
	Cariporide	*
Ramipril	Cariporide	n.s.

15

Tab. 3: Holm-adjustierte Log Rank Tests.

* bedeutet signifikanter Unterschied, n.s. = nicht signifikant

20

Alle Präparatgruppen sind statistisch signifikant von der Placebokontrolle verschieden, was zusammen mit Fig. 1 als Effektivität der Behandlungen gewertet werden kann. Fig. 1 lässt zudem deutliche Vorteile der Kombination im Vergleich zu den Einzelpräparaten erkennen.

Mediane Überlebenszeit

Die Tabelle 4 zeigt Schätzungen für die mediane Ausfallzeit, dem Zeitpunkt, an dem die Überlebensrate in der Versuchstierpopulation gerade 50% erreicht.

Gruppe	Median	95%-Intervall
Placebo	1.5	[1, 2)
Cariporide	4.0	[3, 7)
Ramipril	4.0	[3, 5)
Kombi	8.0	[6, 10)

5

Tab. 4: Mediane Überlebenszeit

Demnach ist der Anteil überlebender Tiere in der Placebo-Gruppe bereits nach 1.5 Monaten auf 50 % gesunken; während dies bei einer Kombinationsbehandlung erst nach 8 Monaten zu erwarten ist.

10

Die Einzelpräparate erreichen mit einer medianen Überlebenszeit von 4 Monaten weniger als die Hälfte des Kombinationspräparates.

Statistische Methode

15

Die statistische Analyse wurde im wesentlichen mit der SAS/STAT Prozedur LIFETEST [SAS Institute Inc (1989): SAS/STAT User's Guide, Version 6, 4th Edition, Volume 2; Cary, NC; SAS Institute Inc.] durchgeführt. Die Log Rank Tests wurden paarweise für jeweils zwei Vergleichsgruppen ausgeführt und zur Einhaltung eines multiplen Signifikanzniveaus von 5 % nach S. Holm (1979): A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure; Scand. J. Statist.; 6, pp. 65-70 adjustiert.

20

Schlussfolgerung für die Überlebensraten

Die Einzelpräparate Ramipril und Cariporide führen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebensrate, im Vergleich zur Placebo Behandlung.

25

Unterschiede in den Überlebensraten von Cariporide und Ramipril konnten auf dem

gewählten Signifikanzniveau nicht nachgewiesen werden. Die Kombinationsbehandlung ist beiden Einzelpräparaten signifikant überlegen.

Durch den chronisch vorliegenden Hypertonus kommt es bei den alten spontan hypertensiven Tieren zu Umbauprozessen im Herzmuskelgewebe, die im wesentlichen denen entsprechen wie sie beim Menschen ablaufen (In einer frühen Phase (10. – 15. Lebensmonat) kompensierte Herzinsuffizienz mit Hypertrophie (NYHA-Stadium I-II), in der späteren Phase (16. – 21. Lebensmonat) dekompenzierte Herzinsuffizienz mit Kammerdilatation und Fibrose (NYHA-Stadium III-IV)).

Wie oben bereits erwähnt wurde 3 Monate nach Behandlungsbeginn, als in der Placebo-Kontrollgruppe nur noch $n = 7$ überlebende Tiere vorhanden waren, eine Interimsanalyse mit $n = 7$ Tieren aus jeder Gruppe durchgeführt. Bestimmt wurde unter anderem das Gesamtherzgewicht und die Gewichte des linken und rechten Ventrikels und das molare Verhältnis von Hydroxyprolin zu Arginin im Herzgewebe (bestimmt durch HPLC), das ein Marker für die myokardiale Fibrosierung ist. Interessanterweise konnte eine schon bestehende Fibrose durch die spät-einsetzende Behandlung mit Cariporide aber nicht mit Ramipril vermindert werden, eine noch stärkere Verminderung der Fibrose konnte bei der Ramipril/Cariporide-Kombination beobachtet werden (Fig. 2). Diese Effekte schlagen sich auch in den Herzgewichten nieder (Fig. 3).

In den Zeichnungen wurden folgende Beschriftungen und Kennzeichnungen vorgenommen:

Fig.1: Kaplan-Meier-Überlebenszeiten

Y-Achse: Überlebensrate (1 = 100%)

X-Achse: Zeit in Monaten ab Behandlungsbeginn (Behandlungsbeginn = 0, identisch mit dem 18. Lebensmonat)

Fig.2: Einfluss einer späten Behandlung mit Cariporide und Ramipril auf die myokardiale Fibrose von alten spontan hypertensiven Ratten

Y-Achse: Präparatgruppen

X-Achse: Hyp/Arg ist das Verhältnis von Hydroxyprolin zu Arginin und gilt als Marker für die Fibrosierung

* bedeutet $p < 0,05$ vs Placebo

5 n = 7 pro Gruppe

Fig.3: Einfluss einer späten Behandlung mit Cariporide und Ramipril auf das Herzgewicht von spontan hypertensiven Ratten

Y-Achse: Präparatgruppen

10 X-Achse: mg Herzgewicht pro 100g Körpergewicht

 Gesamtherz

 Linker Ventrikel

 Rechter Ventrikel

* $p < 0,05$ vs Placebo

15 n = 7 pro Gruppe

Zusammenfassung der Ergebnisse

20 Durch die vorliegenden Ergebnisse wird gezeigt, dass die Therapie mit einer Kombination aus dem NHE1-Inhibitor Cariporide und Ramipril lebensverlängernd wirkt und altersbedingte Organschädigungen, insbesondere der Herzinsuffizienz in ihrem Fortschreiten hemmt, bzw. wieder partiell rückgängig macht, auch bei spät-einsetzender Therapie und/oder Bluthochdruckerkrankungen.

Patentansprüche:

1. Kombinationspräparat aus Cariporide und Ramipril.
- 5 2. Kombinationspräparat aus Cariporide und Ramipril nach Anspruch 1 zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Krankheiten in der Human- oder Veterinärmedizin.
3. Kombinationspräparat aus Cariporide und Ramipril nach einem und mehreren der
10 Ansprüche 1 und 2 zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Organschäden in der Human- oder Veterinärmedizin.
4. Kombinationspräparat aus Cariporide und Ramipril nach einem und mehreren der
15 Ansprüche 1, 2 und 3 zur Lebensverlängerung in der Human- oder Veterinärmedizin.
5. Kombinationspräparat aus Cariporide und Ramipril nach einem und mehreren der
20 Ansprüche 1, 2 und 3 zur Verhinderung bzw. Hemmung des weiteren Fortschreitens der Herzinsuffizienz bzw. partieller Regression der Erkrankung in der Human- oder Veterinärmedizin.
6. Verwendung von Cariporide in Kombination mit Ramipril zur Herstellung eines
25 Medikaments zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Krankheiten in der Human- oder Veterinärmedizin.
7. Verwendung von Cariporide in Kombination mit Ramipril nach Anspruch 6 zur
Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung der Entstehung von
altersbedingten Organschäden in der Human- oder Veterinärmedizin.
- 30 8. Verwendung von Cariporide in Kombination mit Ramipril nach Ansprüchen 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Lebensverlängerung in der Human- oder Veterinärmedizin.

9. Verwendung von Cariporide in Kombination mit Ramipril nach Ansprüchen 6. und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung bzw. Hemmung des weiteren Fortschreitens der Herzinsuffizienz bzw. partielle Regression der Erkrankung in der Human- oder Veterinärmedizin.

10. Erzeugnis, enthaltend Cariporide in Kombination mit Ramipril zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Krankheiten, zur Inhibierung der Entstehung von altersbedingten Organschäden, zur Lebensverlängerung und/oder zur Verhinderung bzw. Hemmung des weiteren Fortschreitens der Herzinsuffizienz bzw. partielle Regression der Erkrankung in der Human- oder Veterinärmedizin.

Fig. 1

Oberlebensrate

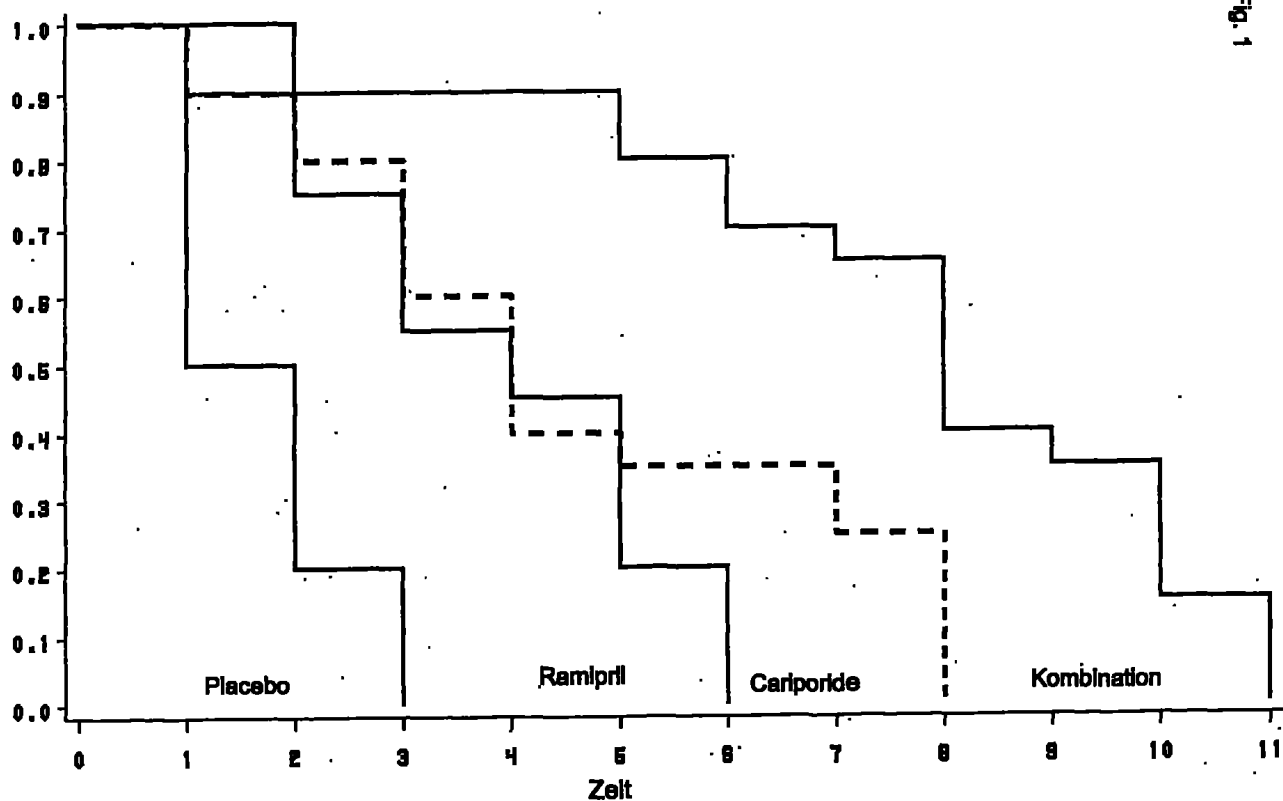


Fig. 2:

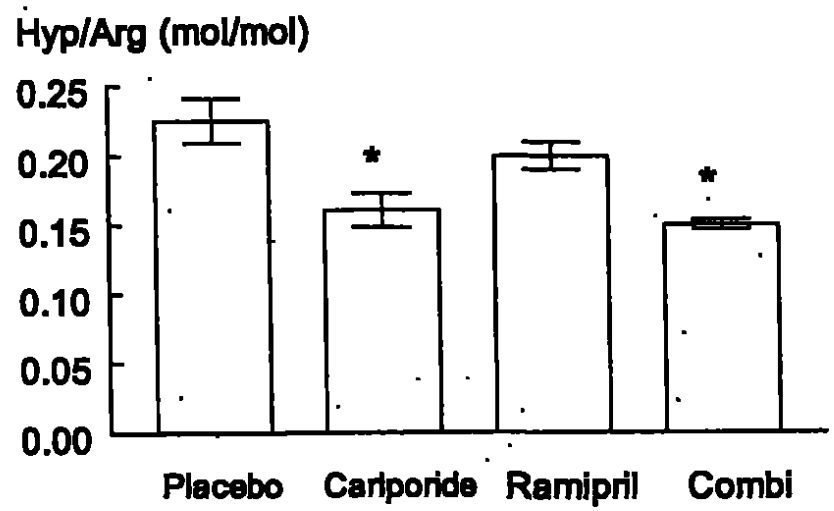
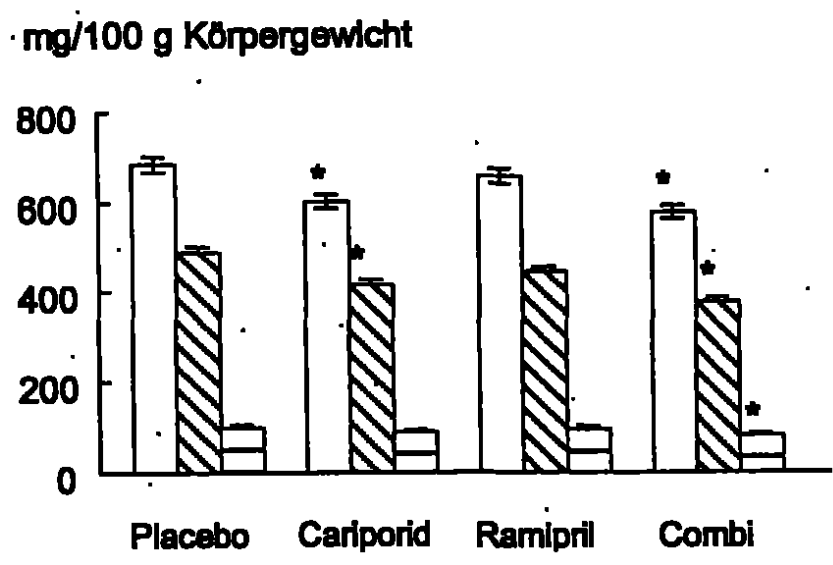


Fig.3:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 03/00587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/403 A61K31/155 A61P9/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	RUETTEN HARTMUT ET AL: "The NHE1 inhibitor cariporide improves left ventricular morphology and function in rats with chronic heart failure in combination with the ACE inhibitor ramipril." CIRCULATION, 'Online! vol. 106, no. 19 Supplement, 5 November 2002 (2002-11-05), pages II-292, XP001147832 Abstracts from Scientific Sessions; Chicago, IL, USA; November 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322 Retrieved from the Internet: <URL: http://aha.agora.com/abstractviewer/a_v_view.asp> 'retrieved on 2003-04-29! the whole document -/-	6-9

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

5 May 2003

Date of mailing of the international search report

20/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Pöschelstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fac. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat Application No
 PCT/EP 03/00587

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 59 727 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 29 June 2000 (2000-06-29) cited in the application page 2, line 29 - line 40 page 2, line 60 - line 66 page 3, line 10 - line 17	1-10
Y	EP 0 937 464 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 25 August 1999 (1999-08-25) page 2, line 5 - line 10 page 124, line 17 - line 24 page 124, line 57 - page 125, line 12 claims 1,2,6	1-10
Y	EP 0 855 392 A (HOECHST AG) 29 July 1998 (1998-07-29) page 19, line 28 - line 35 page 20, line 29 - line 40	1-10
Y	DE 197 34 693 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 22 January 1998 (1998-01-22) page 2, line 26 - line 29 claim 6	1-10
Y	LINZ WOLFGANG ET AL: "Long-term ACE inhibition doubles lifespan of hypertensive rats." CIRCULATION, 'Online! vol. 96, no. 9, 4 November 1997 (1997-11-04), pages 3164-3172, XP002239742 ISSN: 0009-7322 Retrieved from the Internet: <URL:http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/96/9/3164> 'retrieved on 2003-04-28' Abstract Kapitel "Cumulative Survival" Kapitel "Isolated Working Heart Preparation" Kapitel "Effect of ACE Inhibition on Heart Function and Metabolism" Kapitel "Effect of ACE Inhibition on Isolated Thoracic Aorta"	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 03/00587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19859727 A	29-06-2000	DE 19859727 A1	29-06-2000
		AU 1657600 A	31-07-2000
		BR 9916505 A	20-11-2001
		CA 2357837 A1	06-07-2000
		CN 1367689 T	04-09-2002
		CZ 20012309 A3	12-09-2001
		WO 0038661 A2	06-07-2000
		EP 1140056 A2	10-10-2001
		HR 20010470 A1	30-06-2002
		HU 0104652 A2	28-03-2002
		JP 2002533386 T	08-10-2002
		NO 20013145 A	22-08-2001
		SK 9042001 A3	03-12-2001
		TR 200101803 T2	22-10-2001
		US 6420430 B1	16-07-2002
EP 0937464 A	25-08-1999	DE 19737224 A1	18-03-1999
		AU 738598 B2	20-09-2001
		AU 8190898 A	11-03-1999
		BR 9803233 A	02-05-2000
		CA 2245776 A1	27-02-1999
		CN 1209316 A	03-03-1999
		CZ 9802709 A3	17-03-1999
		EP 0937464 A2	25-08-1999
		HR 980464 A1	30-06-1999
		HU 9801924 A2	28-02-2000
		JP 11139990 A	25-05-1999
		NO 983926 A	01-03-1999
		NZ 331533 A	28-04-2000
		PL 328251 A1	01-03-1999
		SK 116798 A3	10-03-1999
		TR 9801661 A2	22-03-1999
		US 6348476 B1	19-02-2002
		ZA 9807723 A	01-03-1999
EP 0855392 A	29-07-1998	DE 19702045 A1	23-07-1998
		DE 19731328 A1	28-01-1999
		DE 19741636 A1	25-03-1999
		AU 738676 B2	20-09-2001
		AU 5215998 A	30-07-1998
		BR 9800436 A	08-09-1999
		CZ 9800185 A3	12-08-1998
		EP 0855392 A2	29-07-1998
		HR 980025 A1	31-10-1998
		HU 9800112 A2	28-08-1998
		JP 10204064 A	04-08-1998
		NO 980273 A	23-07-1998
		NZ 329606 A	28-10-1999
		PL 324418 A1	03-08-1998
		SK 7798 A3	05-08-1998
		TR 9800084 A2	21-08-1998
		US 6335451 B1	01-01-2002
		US 2002045761 A1	18-04-2002
		ZA 9800478 A	22-07-1998
DE 19734693 A	22-01-1998	DE 19734693 A1	22-01-1998

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/403 A61K31/155 A61P9/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGEGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	RUETTEN HARTMUT ET AL: "The NHE1 inhibitor cariporide improves left ventricular morphology and function in rats with chronic heart failure in combination with the ACE inhibitor ramipril." CIRCULATION, 'Online! Bd. 106, Nr. 19 Supplement, 5. November 2002 (2002-11-05), Seiten II-292, XP001147832 Abstracts from Scientific Sessions; Chicago, IL, USA; November 17-20, 2002 ISSN: 0009-7322 Gefunden im Internet: <URL: http://aha.agora.com/abstractviewer/v_view.asp> 'gefunden am 2003-04-29! das ganze Dokument	6-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Mai 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

20/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenten 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Albrecht, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 59 727 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 29. Juni 2000 (2000-06-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 29 - Zeile 40 Seite 2, Zeile 60 - Zeile 66 Seite 3, Zeile 10 - Zeile 17	1-10
Y	EP 0 937 464 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 25. August 1999 (1999-08-25) Seite 2, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 124, Zeile 17 - Zeile 24 Seite 124, Zeile 57 - Seite 125, Zeile 12 Ansprüche 1,2,6	1-10
Y	EP 0 855 392 A (HOECHST AG) 29. Juli 1998 (1998-07-29) Seite 19, Zeile 28 - Zeile 35 Seite 20, Zeile 29 - Zeile 40	1-10
Y	DE 197 34 693 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 22. Januar 1998 (1998-01-22) Seite 2, Zeile 26 - Zeile 29 Anspruch 6	1-10
Y	LINZ WOLFGANG ET AL: "Long-term ACE inhibition doubles lifespan of hypertensive rats." CIRCULATION, 'Online! Bd. 96, Nr. 9, 4. November 1997 (1997-11-04), Seiten 3164-3172, XP002239742 ISSN: 0009-7322 Gefunden im Internet: <URL:http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/96/9/3164> 'gefunden am 2003-04-28! Zusammenfassung Kapitel "Cumulative Survival" Kapitel "Isolated Working Heart Preparation" Kapitel "Effect of ACE Inhibition on Heart Function and Metabolism" Kapitel "Effect of ACE Inhibition on Isolated Thoracic Aorta"	1-10

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19859727 A	29-06-2000	DE 19859727 A1	29-06-2000
		AU 1657600 A	31-07-2000
		BR 9916505 A	20-11-2001
		CA 2357837 A1	06-07-2000
		CN 1367689 T	04-09-2002
		CZ 20012309 A3	12-09-2001
		WO 0038661 A2	06-07-2000
		EP 1140056 A2	10-10-2001
		HR 20010470 A1	30-06-2002
		HU 0104652 A2	28-03-2002
		JP 2002533386 T	08-10-2002
		NO 20013145 A	22-08-2001
		SK 9042001 A3	03-12-2001
		TR 200101803 T2	22-10-2001
		US 6420430 B1	16-07-2002
EP 0937464 A	25-08-1999	DE 19737224 A1	18-03-1999
		AU 738598 B2	20-09-2001
		AU 8190898 A	11-03-1999
		BR 9803233 A	02-05-2000
		CA 2245776 A1	27-02-1999
		CN 1209316 A	03-03-1999
		CZ 9802709 A3	17-03-1999
		EP 0937464 A2	25-08-1999
		HR 980464 A1	30-06-1999
		HU 9801924 A2	28-02-2000
		JP 11139990 A	25-05-1999
		NO 983926 A	01-03-1999
		NZ 331533 A	28-04-2000
		PL 328251 A1	01-03-1999
		SK 116798 A3	10-03-1999
		TR 9801661 A2	22-03-1999
		US 6348476 B1	19-02-2002
		ZA 9807723 A	01-03-1999
EP 0855392 A	29-07-1998	DE 19702045 A1	23-07-1998
		DE 19731328 A1	28-01-1999
		DE 19741636 A1	25-03-1999
		AU 738676 B2	20-09-2001
		AU 5215998 A	30-07-1998
		BR 9800436 A	08-09-1999
		CZ 9800185 A3	12-08-1998
		EP 0855392 A2	29-07-1998
		HR 980025 A1	31-10-1998
		HU 9800112 A2	28-08-1998
		JP 10204064 A	04-08-1998
		NO 980273 A	23-07-1998
		NZ 329606 A	28-10-1999
		PL 324418 A1	03-08-1998
		SK 7798 A3	05-08-1998
		TR 9800084 A2	21-08-1998
		US 6335451 B1	01-01-2002
		US 2002045761 A1	18-04-2002
		ZA 9800478 A	22-07-1998
DE 19734693 A	22-01-1998	DE 19734693 A1	22-01-1998

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 Agosto 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/066045 A1

-
- | | | |
|------|--|--|
| (51) | Clasificación Internacional de Patentes ⁷ : | A61K 31/403 |
| (21) | Número de Solicitud Internacional: | PCT/EPO3/00587 |
| (22) | Fecha de Presentación Internacional: | 22 Enero 2003 (22.01.2003) |
| (25) | Idioma de Presentación: | Alemán |
| (26) | Idioma de Publicación: | Alemán |
| (30) | Datos de Prioridad: | |
| | 102 04 571.2 | 4 Febrero 2002 (04.02.2002) DE |
| (71) | Solicitante: | AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE) |
| (72) | Inventores: | LINZ, Wolfgang; Huxelreihenweg 54, 55129 Mainz (DE),
SCHINDLER, Ursula; Robert-Stolz-Strasse 56, 65812 Bad Soden (DE). |
| (81) | Estados Designados (nacional): | 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 |
| (84) | Estados Designados (regional): | ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (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) |

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y ser re-publicada en el evento de recepción de las correcciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Como se imprimió

(54) Título: PREPARACIÓN DE COMBINACIÓN DE CARIPORIDO DE INHIBIDOR DE INTERCAMBIO DE SODIO HIDRÓGENO CON INHIBIDORES ACE PARA PREVENIR LA FALLA CARDIACA Y OTRAS DISFUNCIONES RELACIONADAS CON LA EDAD DE ÓRGANOS, ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA EDAD Y PARA PROLONGAR LA EXPECTATIVA DE VIDA

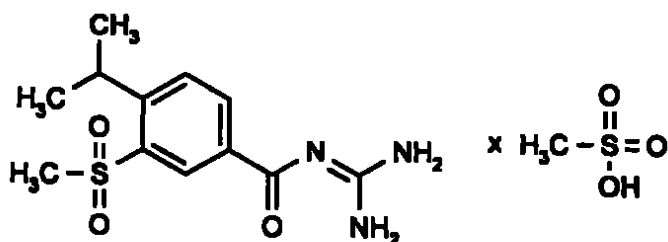
(57) Extracto: La invención se relaciona con una preparación de combinación de cariporide y ramipril para prevenir o retrasar o efectuar regresión parcial de disfunciones relacionadas con la edad de órganos, especialmente falla cardíaca, de enfermedades relacionadas con la edad y para prolongar la expectativa de vida. La invención también se relaciona con el uso de dicha preparación de combinación.

Descripción

Producto de combinación del inhibidor del Intercambio de sodio-hidrógeno cariporida con Inhibidores de ACE para prevenir la insuficiencia cardíaca y otras disfunciones de órganos relacionadas con la edad, trastornos relacionados con la edad y para prolongar la vida.

La invención describe una combinación de cariporida (Hoe 642), un inhibidor del Intercambiador celular de sodio-hidrógeno, y el Inhibidor de ACE ramipril, y el uso de la misma en medicina humana y veterinaria para prevenir la Insuficiencia cardíaca y otros desarreglos funcionales y cambios disfuncionales en órganos corporales relacionados con la edad, para prevenir trastornos relacionados con la edad y para prolongar la vida conservando una calidad de vida mejorada.

El documento WO 00/38661 describe el uso de Inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) para producir un medicamento para prevenir la disfunción de órganos relacionada con la edad, trastornos relacionados con la edad y para prolongar la vida. En este caso, se describen Inhibidores del intercambiador celular de sodio-hidrógeno para la producción de un medicamento para prevenir desarreglos funcionales y cambios disfuncionales en los órganos corporales relacionados con la edad, para prevenir trastornos relacionados con la edad y para prolongar la vida conservando una calidad de vida mejorada. Los representantes típicos de inhibidores de NHE que se citan son las cariporidas y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo mesilato de cariporida, que tiene la siguiente fórmula:

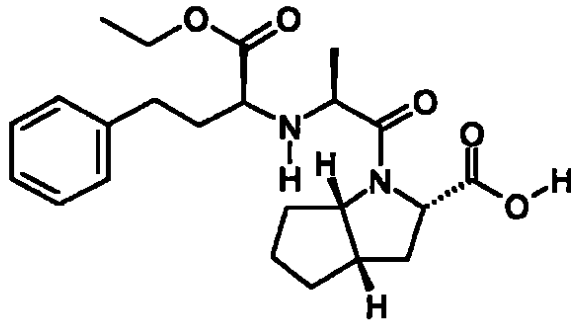


En el siguiente texto, la base libre de cariporida y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo el mesilato de cariporida, están incluidos en el término cariporida.

El documento WO 00/38661 registraba los descubrimientos biológicos en ratas sanas normotensas. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), por ejemplo el ramipril, no tienen, en contraste con los Inhibidores de NHE, ningún efecto protector en absoluto sobre los cambios patológicos en órganos relacionados con la edad descritos en ratas viejas normotensas. Además, el documento WO 00/38661 considera la combinación de inhibidores de NHE con medicamentos que reducen la

presión sanguínea tales como con inhibidores de ACE, antagonistas de receptor de angiotensina, etc., para utilizar, además del efecto protector de los inhibidores de NHE frente al envejecimiento, el posible beneficio de un efecto reductor sobre la presión sanguínea por agentes hipotensivos. No se esperaba un aumento del efecto prolongador de la vida o un efecto protector sobre cambios patológicos en órganos relacionados con la edad.

Era conocido desde hace tiempo en la bibliografía que el ramipril, que tiene la fórmula



prolonga significativamente el intervalo de vida de ratas espontáneamente hipertensas, que se acorta como consecuencia de su trastorno hipertensivo.

Se muestra ahora en los presentes descubrimientos experimentales que los inhibidores de NHE causan igualmente, por su parte y en combinación con los inhibidores de ACE, un efecto significativo prolongador de la vida y un efecto protector sobre los cambios patológicos en órganos relacionados con la edad en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Para excluir un efecto reductor de la presión sanguínea por el inhibidor de ACE ramipril como efecto secundario para una posible prolongación de la vida, se utilizó ramipril a una dosis inferior a la umbral en relación con la reducción de la presión sanguínea. Había además, sorprendentemente, significativamente más efectos favorables protectores de la edad con el tratamiento de combinación con el inhibidor de NHE carlporida y el inhibidor de ACE ramipril, mientras que no había efecto reductor sobre la presión sanguínea. El tratamiento de combinación es significativamente superior a los dos productos individuales.

Una dosis inferior a la umbral de ramipril, que no reduce la presión sanguínea, en ratas está normalmente en el intervalo de 1 a 50 µg por kg de peso corporal al día. En seres humanos, una dosis inferior a la umbral de ramipril en la administración a una persona con un peso corporal de aproximadamente 70 kg está generalmente en el intervalo de 0,1 a 1,0 mg por día y persona, preferiblemente de 0,3 a 0,7 mg por día y persona, por ejemplo 0,625 mg por día y persona.

Para los experimentos, se trataron ratas viejas espontáneamente hipertensas (edad = 18 meses) con el inhibidor de NHE cariporida o con una dosis inferior a la umbral del inhibidor de ACE ramipril, que no reducía la presión sanguínea, o con una combinación correspondiente de los dos ingredientes activos. Este modelo de rata hipertensa se considera generalmente representativo de la hipertensión esencial humana. Se emplearon 27 ratas hipertensas de 18 meses de edad para cada grupo experimental. Tres meses después del inicio del tratamiento, cuando el número de animales supervivientes en el grupo de control de placebo era de sólo 7, se llevó a cabo un análisis intermedio en 7 animales de cada grupo. Los corazones de las SHR tratadas con dosis bajas de ramipril mostraron una reducción significativa de la fuerza de contracción miocárdica en comparación con los corazones de control de placebo. En contraste con esto, la cariporida y la combinación de ramipril/cariporida mejoraron significativamente el funcionamiento del corazón.

Igualmente, la fibrosis miocárdica, que se correlaciona con la insuficiencia cardíaca, se redujo significativamente por la monoterapia con cariporida y por la combinación de ramipril/cariporida. Los pesos significativamente menores de los corazones muestran igualmente el efecto antifibrótico, que está dirigido contra el desarrollo de insuficiencia cardíaca, de la combinación de ramipril/cariporida y de la cariporida.

Los productos individuales ramipril y cariporida conducen a una mejora de la tasa de supervivencia en comparación con el tratamiento con placebo. No fueron detectables diferencias significativas en las tasas de supervivencia con cariporida y ramipril en este caso. Sorprendentemente, la combinación de cariporida/ramipril conduce a un aumento significativo de la tasa de supervivencia en comparación con los efectos producidos por los compuestos individuales.

Por tanto, la cariporida puede utilizarse según esta invención junto con el ramipril de manera ventajosa como producto farmacéutico en animales, preferiblemente en mamíferos, y especialmente en seres humanos. La invención se refiere a la combinación de cariporida y ramipril para uso en medicina humana y veterinaria, por ejemplo en perros. Los dos ingredientes activos pueden combinarse de tal manera que la cariporida y el ramipril se administren conjuntamente en un medicamento (producto de combinación) o que un medicamento que comprende un ingrediente activo cariporida y un medicamento separado que comprende ramipril se administren simultánea o sucesivamente en cualquier secuencia. La administración sucesiva incluye una combinación en la que los medicamentos individuales se

administran en diferentes momentos y mediante diferentes vías para conseguir un efecto mejor. Sin embargo, puede ser también ventajoso administrar en primer lugar una dosis adecuada de un medicamento y administrar posteriormente el otro medicamento, por ejemplo mediante infusión, hasta que haya ocurrido el efecto de combinación deseado, por ejemplo un funcionamiento cardíaco mejorado. Dependiendo de las circunstancias del caso individual, puede ser más beneficioso administrar cariporida y ramipril en forma de un producto de combinación farmacéutico en el que los dos ingredientes activos están presentes en una relación fija de cantidades, o administrarlos en forma de productos farmacéuticos individuales separados. En este último caso, en el que la relación de cantidades de los dos ingredientes activos puede variar, es posible que los productos individuales estén presentes en un envasado primario adecuado y, cuando sea apropiado, junto con instrucciones para uso que se refieren al uso según la invención, en un envase conjunto, o para los productos individuales cuando sea apropiado que estén presentes, cada uno junto con las instrucciones de uso que se refieren al uso según la invención, en envases separados. Todos dichos productos y presentaciones están comprendidos en la presente invención.

La relación en peso de cariporida a ramipril en las combinaciones de la invención está normalmente en el intervalo de 1:0,0001 a 1:1, preferiblemente entre 1:0,0001 y 1:0,1, por ejemplo entre 1:0,0005 y 1:0,01.

La presente invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo tanto cariporida como ramipril además de vehículos y excipientes farmacéuticamente convencionales. Las preparaciones farmacéuticas comprenden normalmente 0,01 a 90% en peso de cariporida y ramipril. Las preparaciones farmacéuticas pueden producirse de manera conocida por sí misma. Con este fin, los ingredientes activos se convierten conjuntamente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que puede utilizarse como producto farmacéutico en medicina humana o medicina veterinaria. Se aplican las correspondientes afirmaciones a preparaciones farmacéuticas que comprenden los ingredientes activos cariporida y ramipril separadamente y empleadas según la invención.

Se reivindican particularmente productos de combinación de cariporida y ramipril para inhibir el desarrollo de trastornos relacionados con la edad en medicina humana o veterinaria, para inhibir el desarrollo de una lesión de órganos relacionada

con la edad, para prolongar la vida y/o para prevenir o inhibir la progresión adicional de Insuficiencia cardíaca y la regresión parcial del trastorno.

La presente invención se refiere también al uso de cariporida y ramipril para producir una preparación farmacéutica y al uso de la misma como medicamento para inhibir el desarrollo de trastornos relacionados con la edad en medicina humana o veterinaria, para inhibir el desarrollo de una lesión de órganos relacionada con la edad, para prolongar la vida y/o para prevenir o inhibir la progresión adicional de insuficiencia cardíaca y la regresión parcial del trastorno.

La dosificación de los ingredientes activos cariporida y/o ramipril a administrar depende del caso individual, y debe adaptarse a las circunstancias del caso individual como es habitual para un efecto óptimo. Por tanto, depende por supuesto de la frecuencia de administración y de la naturaleza de las formulaciones farmacéuticas empleadas en cada caso para terapia o profilaxis, pero también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, y del sexo, edad, peso y respuesta individual de la persona o animal a tratar y de si la terapia es aguda o crónica o el objetivo es la profilaxis. Con el uso de las invenciones como productos farmacéuticos en animales, preferiblemente en mamíferos, y especialmente en seres humanos, la dosificación de ramipril puede variar en el intervalo de 0,1 a 10 mg por día y persona (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg), preferiblemente de 0,1 a 5 mg por día y persona, particularmente preferiblemente de 0,1 a 2,5 mg por día y persona. La dosis de ramipril puede administrarse también en un intervalo inferior a la umbral de 0,1 a 1 mg por día y persona, preferiblemente de 0,3 a 0,7 mg por día y persona. La dosis de cariporida puede variar entre 50 mg y 1 g por día y persona, preferiblemente entre 100 y 500 mg por día y persona. Es posible por ejemplo que la dosis de ramipril sea de 0,625 mg por día y persona, y que la dosis de cariporida sea de 200 mg por día y persona.

Con los tratamientos de combinación de la invención es posible administrar cariporida y ramipril en dosis menores que con la administración de sólo uno de los dos ingredientes activos.

Con el tratamiento de combinación de la invención es posible administrar la dosis diaria de ingredientes activos toda de una vez o dividirla en una pluralidad de, por ejemplo, dos, tres o cuatro administraciones.

Los productos farmacéuticos que comprenden combinaciones de cariporida y ramipril de la invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por ejemplo intravenosa, rectal, transdérmica o tópica, dependiendo la administración preferida del caso individual.

Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares para el trabajador experto basándose en su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases de supositorios, excipientes de comprimidos y otros vehículos de Ingredientes activos, es posible utilizar por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, aromas enmascarantes, conservantes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto depósito, sustancias tampón o colorantes.

Para una forma para uso oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados con este fin, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos convencionales en las formas de administración adecuadas tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes que pueden utilizarse son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación es preferible tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Son ejemplos de vehículos oleosos o disolventes adecuados aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Son ejemplos de disolventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas agua, etanol o soluciones de azúcar o mezclas de las mismas. Son ejemplos de excipientes adicionales, también para otras formas de administración, polietilenglicoles y polipropilenglicoles.

Para administración subcutánea o intravenosa, se convierten los compuestos activos, si se desea, con las sustancias útiles con este fin tales como solubilizantes, emulsionantes o excipientes adicionales, en una solución, suspensión o emulsión. Son ejemplos de disolventes adecuados agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcar tales como soluciones de glucosa o manitol, o también mezclas de los diversos disolventes citados.

Datos experimentales

Se investigó el efecto de una combinación de ramipril y cariporida sobre la tasa de supervivencia, fibrosis y pesos cardiacos de ratas con hipertensión genéticamente relacionada.

Con este fin, se trataron ratas viejas espontáneamente hipertensas (edad= 18 meses) con el inhibidor de NHE cariporida o con una dosis inferior a la umbral, que no reducía la presión sanguínea, del inhibidor de ACE ramipril, o con una combinación

correspondiente de los dos ingredientes activos. Se emplearon 27 ratas hipertensas de 18 meses de edad para cada uno de los cuatro métodos de tratamiento. Se administraron 400 mg/kg de peso corporal de cariporida mediante el alimento (0,6% de cariporida en dieta de rata estándar) y 10 µg/kg de peso corporal de ramipril mediante el agua de bebida como dosis diaria. Tres meses después del tratamiento, cuando sólo permanecían n= 7 animales supervivientes en el grupo de control de placebo, se llevó a cabo un análisis intermedio con n= 7 animales de cada grupo. Los métodos de tratamiento indicados anteriormente se aplicaron de forma continua desde el mes 18 para las ratas restantes aún supervivientes en cada grupo. Para demostrar que la dosis de ramipril no reducía la presión sanguínea, se llevaron a cabo medidas regulares de la presión sanguínea de las ratas mediante el método del manguito en la cola, sin que fueran detectables diferencias significativas en los cuatro grupos de tratamiento.

Por tanto, se emplearon 20 ratas de 18 meses de edad para investigar la tasa de supervivencia para cada grupo experimental (Tabla 1). Los resultados de la observación se resumen en la Tabla 2.

Grupo	Tratamiento	N
	Placebo	20
2	Ramipril	20
3	Cariporida	20
4	Combinación	20

Tab. 1: Grupos experimentales

Edad (meses)	Placebo	Carlporida	Ramipril	Combinación
18	20	20	20	20
19	10	18	18	20
20	4	16	15	18
21	0	12	11	18
22	0	8	9	18
23	0	7	4	16
24	0	7	0	14
25	0	5	0	13
26	0	0	0	8
27	0	0	0	7
28	0	0	0	3
29	0	0	0	0

Tab. 2: Número de ratas supervivientes

Se muestra a continuación una investigación de si es detectable una mejora en la tasa de supervivencia en comparación con el placebo para los grupos de producto, y de si es detectable una mejora de la tasa de supervivencia en comparación con los productos individuales para el producto de combinación.

Análisis descriptivo

La Figura 1 muestra el perfil de la tasa de supervivencia para todos los grupos de tratamiento con detalle. Evidentemente, hay claras diferencias entre los grupos de placebo y producto por un lado y entre los productos individuales y la combinación después de que el experimento haya durado sólo 3-4 meses.

El tratamiento de combinación proporcionó los mejores resultados a lo largo del periodo experimental. Es igualmente evidente que el control de placebo era claramente inferior a todos los tratamientos.

Análisis estadístico

La Tabla 3 muestra los resultados de todas las comparaciones por parejas de dos grupos de tratamiento respectivamente. Los resultados de ensayo se aplican a un nivel de significación múltiple de un 5%.

Grupo	Frente al grupo	Ensayo
Placebo	Cariporida	*
	Ramipril	*
	Combinación	*
Combinación	Ramipril	*
	Cariporida	*
Ramipril	Cariporida	n.s.

Tab. 3: Ensayo de log-rank ajustado de Holm

*Indica diferencia significativa, n.s.= no significativa

5 Todos los grupos de producto son diferentes de forma estadísticamente significativa del grupo de placebo, lo que puede interpretarse conjuntamente con la figura 1 como eficacia de los tratamientos. La figura 1 revela adicionalmente distintas ventajas del producto de combinación en comparación con los productos individuales.

Tiempo medio de supervivencia

10 La tabla 4 muestra las estimaciones del tiempo medio de desensibilización, el tiempo en que la tasa de supervivencia en la población de animales experimentales alcanza justo un 50%.

Grupo	Media	Intervalo del 95%
Placebo	1,5	[1,2)
Cariporida	4,0	[3,7)
Ramipril	4,0	[3,5)
Combinación	8,0	[6,10)

Tab. 4. Tiempo medio de supervivencia

15 Según esto, la proporción de animales supervivientes en el grupo de placebo ha caído al 50% después de sólo 1,5 meses, mientras que no se espera esto hasta después de 8 meses con un tratamiento de combinación.

Los productos individuales alcanzan un tiempo medio de supervivencia de 4 meses, que es menor que la mitad que el producto de combinación.

Métodos estadísticos

20 El análisis estadístico se llevó a cabo esencialmente utilizando el procedimiento LIFETEST de SAS/STAT [SAS Institute Inc. (1989); Guía del usuario de SAS/STAT, versión 6, 4ª edición, volumen 2; Cary, NC; SAS Institute Inc]. Los ensayos de log-rank se llevaron a cabo por parejas sobre los grupos experimentales y se ajustaron para obtener un nivel de significación múltiple de un 5% según Holm: S. Holm (1979): "A

Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure", Scand. J. Statist.; 6, pág. 65-70.

Conclusión sobre las tasas de supervivencia

Los productos individuales ramipril y cariporida conducen a una mejora estadísticamente significativa de la tasa de supervivencia en comparación con el tratamiento con placebo. No fueron detectables diferencias significativas en las tasas de supervivencia con cariporida y ramipril al nivel de significación elegido. El tratamiento de combinación es significativamente superior a los dos productos individuales.

La hipertensión crónica conduce en los animales viejos espontáneamente hipertensos a procesos de transformación en tejido miocárdico que corresponden esencialmente a los que tienen lugar en seres humanos. En una fase temprana (meses 10-15 de vida) insuficiencia cardíaca compensada con hipertrofia (etapa NYHA I-II), y en la fase tardía (meses 16-21 de vida) insuficiencia cardíaca descompensada con dilatación ventricular y fibrosis (etapa NYHA III-IV).

Como se citó anteriormente, se llevó a cabo un análisis intermedio con $n=7$ animales de cada grupo 3 meses después del inicio del tratamiento, cuando sólo permanecían $n=7$ animales supervivientes en el grupo de control de placebo. Se llevaron a cabo determinaciones entre otras cosas del peso cardíaco total y de los pesos de los ventrículos izquierdo y derecho y de la relación molar de hidroxiprolina a arginina en el tejido cardíaco (determinada por HPLC), que es un marcador de fibrosis miocárdica. De forma interesante, era posible reducir una fibrosis preexistente con el tratamiento de inicio tardío con cariporida, pero no con ramipril, y se observó una reducción aún mayor de la fibrosis con la combinación ramipril/cariporida (Fig. 2). Estos efectos se reflejan también en los pesos de los corazones (Fig. 3).

Los rótulos y títulos utilizados en los dibujos son los siguientes:

Fig. 1: tiempos de supervivencia Kaplan-Meier

Eje Y: tasa de supervivencia (1= 100%)

Eje X: tiempo en meses desde el inicio del tratamiento (inicio del tratamiento= 0, idéntico al mes 18 de vida).

Fig. 2: efecto del tratamiento tardío con cariporida y ramipril sobre la fibrosis miocárdica en ratas viejas espontáneamente hipertensas

Eje Y: grupos de producto

Eje X: hyp/arg es la relación de hidroxiprolina a arginina, y se considera como un marcador de la fibrosis.

* significa $p < 0,05$ frente a placebo

n= 7 por grupo

Fig. 3: efecto del tratamiento tardío con cariporida y ramipril sobre el peso de los corazones de ratas espontáneamente hipertensas

5 Eje Y: grupos de producto

Eje X: mg de peso cardíaco por 100 g de peso corporal

- ☐ Corazón completo
- ☒ Ventrículo izquierdo
- ☒ Ventrículo derecho

10 *p < 0,05 frente a placebo

n= 7 por grupo

Sumario de los resultados

15 Los presentes resultados muestran que la terapia con una combinación del Inhibidor de NHE1 cariporida y ramipril tiene un efecto prolongador de la vida e inhibe la progresión o revierte parcialmente una lesión de órganos relacionada con la edad, en particular la insuficiencia cardíaca, incluso con terapia de inicio tardío y/o enfermedades hipertensas.

REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación de cariporida y ramipril.
- 5 2. Un producto de combinación de cariporida y ramipril según la reivindicación 1 para inhibir el desarrollo de trastornos relacionados con la edad en medicina humana y veterinaria.
- 10 3. Un producto de combinación de cariporida y ramipril según una y más de las reivindicaciones 1 y 2 para inhibir el desarrollo de una lesión de órganos relacionada con la edad en medicina humana o veterinaria.
- 15 4. Un producto de combinación de cariporida y ramipril según una y más de las reivindicaciones 1, 2 y 3 para prolongar la vida en medicina humana o veterinaria.
- 20 5. Un producto de combinación de cariporida y ramipril según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3 para prevenir o inhibir la progresión posterior de la insuficiencia cardíaca y para la regresión parcial del trastorno en medicina humana o veterinaria.
- 25 6. El uso de cariporida en combinación con ramipril para producir un medicamento para inhibir el desarrollo de trastornos relacionados con la edad en medicina humana o veterinaria.
- 30 7. El uso de cariporida en combinación con ramipril según la reivindicación 6 para producir un medicamento para inhibir el desarrollo de una lesión de órganos relacionada con la edad en medicina humana o veterinaria.
- 35 8. El uso de cariporida en combinación con ramipril según las reivindicaciones 6 y/o 7 para producir un medicamento para prolongar la vida en medicina humana o veterinaria.
9. El uso de cariporida en combinación con ramipril según las reivindicaciones 6 y/o 7 para producir un medicamento para prevenir o inhibir la

progresión posterior de la insuficiencia cardíaca y para la regresión parcial del trastorno en medicina humana o veterinaria.

- 5 10. Un producto que comprende cariporida en combinación con ramipril para uso simultáneo, separado o secuencial para inhibir el desarrollo de trastornos relacionados con la edad, para inhibir el desarrollo de una lesión de órganos relacionada con la edad, para prolongar la vida y/o para prevenir o inhibir la progresión adicional de la insuficiencia cardíaca y para la regresión parcial del trastorno en medicina humana o veterinaria.

Tasa de supervivencia

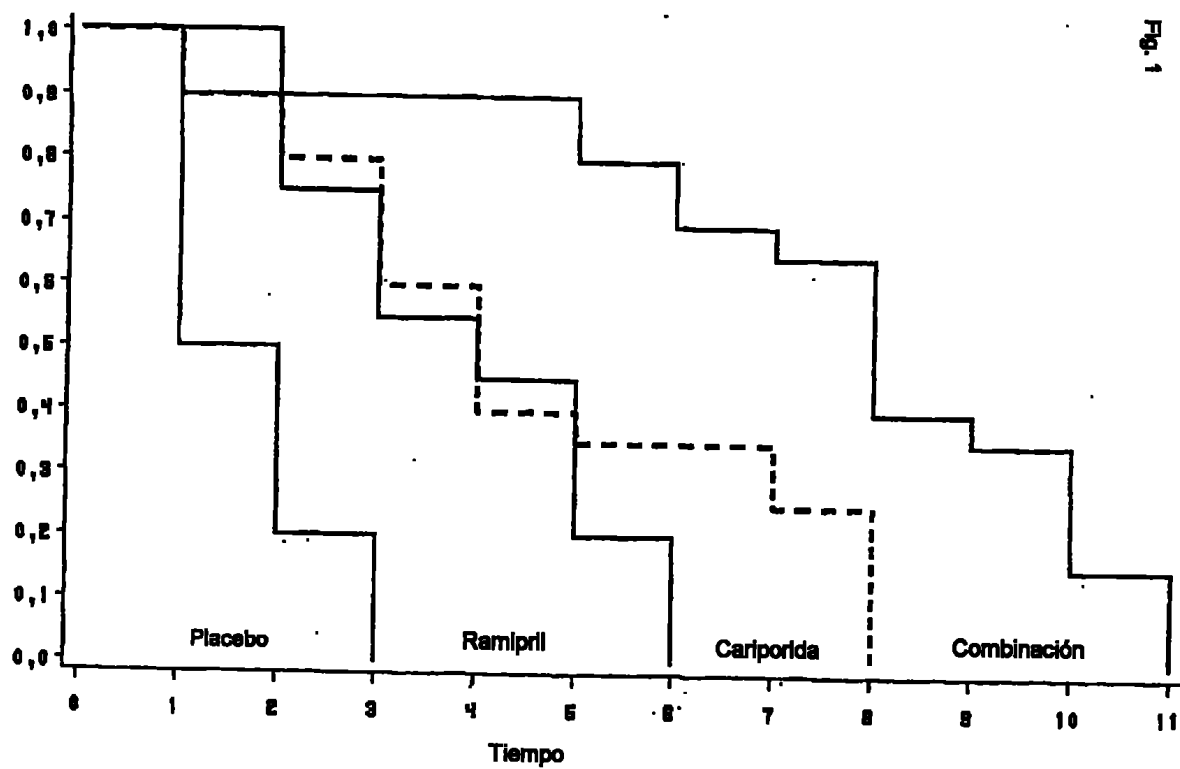


Fig. 1

2

2/2

/

Fig. 2:

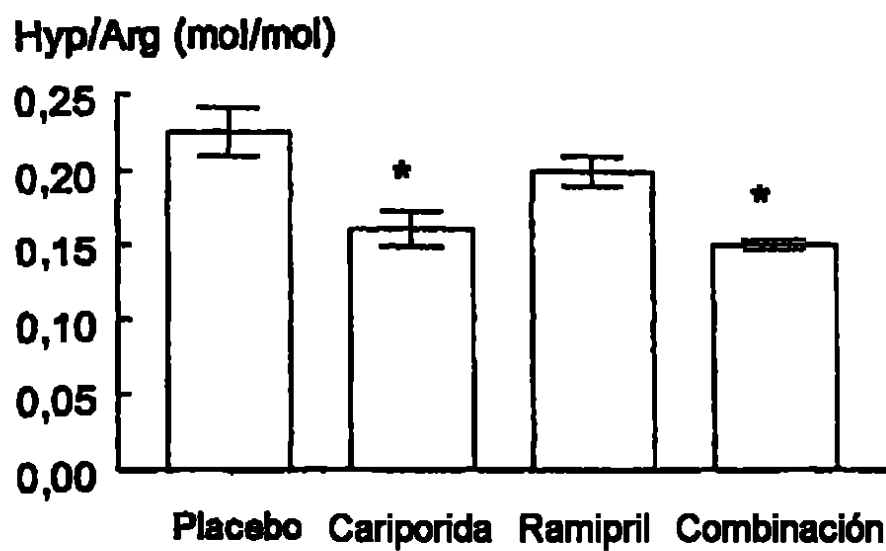
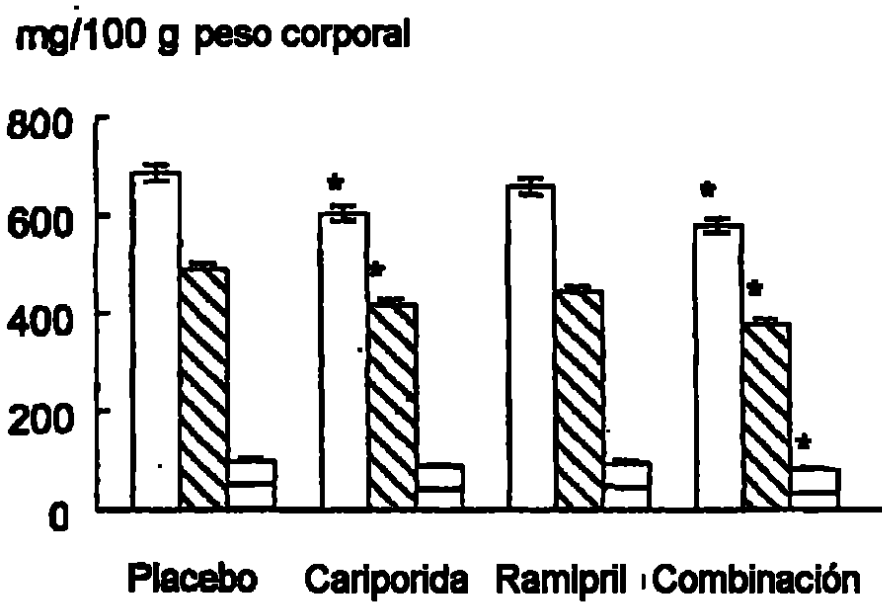


Fig.3:



PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 03 / 00587

Internationales Aktenzeichen

22 JAN 2003

Internationales Anmeldedatum

(22 01 2003)

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT

Name des Anmelderamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

DEAV2002/0006

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Kombinationspräparat des Natrium-Wasserstoff-Austausch-Inhibitors Cariporide mit ACE-Hemmern zur Verhinderung der Herzinsuffizienz und anderer altersbedingter Organ-Dysfunktionen, altersbedingter Erkrankungen und zur Lebensverlängerung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brünigstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LINZ, Wolfgang
Huxelrebenweg 54
55129 Mainz
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für
folgende Staaten:

Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt

Telefonnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHINDLER, Ursula
Robert-Stolz-Straße 58
65812 Bad Soden
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, EQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritanzien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate
- ☒ AG Antigua und Barbuda
- ☒ AL Albanien
- ☒ AM Armenien
- ☒ AT Österreich
- ☒ AU Australien
- ☒ AZ Aserbaidschan
- ☒ BA Bosnien-Herzegowina
- ☒ BB Barbados
- ☒ BG Bulgarien
- ☒ BR Brasilien
- ☒ BY Belarus
- ☒ BZ Belize
- ☒ CA Kanada
- ☒ CH und LI Schweiz und Liechtenstein
- ☒ CN China
- ☒ CO Kolumbien
- ☒ CR Costa Rica
- ☒ CU Kuba
- ☒ CZ Tschechische Republik
- ☒ DE Deutschland
- ☒ DK Dänemark
- ☒ DM Dominica
- ☒ DZ Algerien
- ☒ EC Ecuador
- ☒ EE Estland
- ☒ ES Spanien
- ☒ FI Finnland
- ☒ GB Vereinigtes Königreich
- ☒ GD Grenade
- ☒ GE Georgien
- ☒ GH Ghana
- ☒ GM Gambia
- ☒ HR Kroatien
- ☒ HU Ungarn
- ☒ ID Indonesien
- ☒ IL Israel
- ☒ IN Indien
- ☒ IS Island
- ☒ JP Japan
- ☒ KE Kenia
- ☒ KG Kirgistan
- ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea
- ☒ KR Republik Korea
- ☒ KZ Kasachstan
- ☒ LC Saint Lucia
- ☒ LK Sri Lanka
- ☒ LR Liberia
- ☒ LS Lesotho
- ☒ LT Litauen
- ☒ LU Luxemburg
- ☒ LV Lettland
- ☒ MA Marokko
- ☒ MD Republik Moldau
- ☒ MG Madagaskar
- ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
- ☒ MN Mongolei
- ☒ MW Malawi
- ☒ MX Mexiko
- ☒ MZ Mosambik
- ☒ NO Norwegen
- ☒ NZ Neuseeland
- ☒ OM Oman
- ☒ PH Philippinen
- ☒ PL Polen
- ☒ PT Portugal
- ☒ RO Rumänien
- ☒ RU Russische Föderation
- ☒ SD Sudan
- ☒ SE Schweden
- ☒ SG Singapur
- ☒ SI Slowenien
- ☒ SK Slowakei
- ☒ SL Sierra Leone
- ☒ TJ Tadschikistan
- ☒ TM Turkmenistan
- ☒ TN Tunesien
- ☒ TR Türkei
- ☒ TT Trinidad und Tobago
- ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
- ☒ UA Ukraine
- ☒ UG Uganda
- ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika
- ☒ UZ Usbekistan
- ☒ VN Vietnam
- ☒ YU Jugoslawien
- ☒ ZA Südafrika
- ☒ ZM Sambia
- ☒ ZW Simbabwe

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☒ SC Seychellen

Erklärung bzgl. vorangegangener Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorangegangener Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingebracht werden.)

Feld Nr. VI PRIORITY CLAIM

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 4. Februar 2002 (04.02.2002)	10204571.2	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

☐ sämtliche Zeilen

☐ Zeile (1)

☐ Zeile (2)

☐ Zeile (3)

☐ Zeile (4)

☐ Zeile (5)

☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsvereinbarung zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:.....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RESEARCH AUTHORITY

Wahl der internationalen Research Authority (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Research Authorities für die Ausführung der internationalen Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf eine frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Research Authority beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat (oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

		Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschuldlichkeit	:

Form PCT/RO/101 (Blatt 3) (Juli 2002)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) Die folgende Anzahl an Blättern papier:

Antrag (inklusive
Erklärungsblätter): : 5
Beschreibung (ohne
Sequenzprotokollanteil): : 13
Ansprüche: : 2
Zusammenfassung: : 1
Zeichnungen: : 2
Teilmahl:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung
(Anzahl der Blätter, soweit auf Papier
eingereicht wird, unabhängig davon, ob
zusätzlich auch in computerisierbarer
Form eingereicht wird) :
Gesamtanzahl: : 23

(b) Sequenzprotokoll der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht

- (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801 (a)(i))
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801 (a)(ii))

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(II) in der rechten Spalte angeben):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Alterszeichen (falls vorhanden) :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet :
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) :
10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): :

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr): Fig. 1

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Kujath

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

22 JAN 2003

(22.01.03)

2. Zeichnungen

☒ eingegangen:

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

☐ nicht eingegangen:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars
beim Internationalen Büro:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0006	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/00587	International filing date (day/month/year) 22 January 2003 (22.01.03)	Priority date (day/month/year) 04 February 2002 (04.02.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/403, 31/155, A61P 9/04		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

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 <u>2</u> 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 22 August 2003 (22.08.03)	Date of completion of this report 05 December 2003 (05.12.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP03/00587

I. Basis of the report

The basis of International preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

In light of the documents cited in the International search report, It is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente

DEAV2002/0006

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP03/00587

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22 Enero 2003 (22.01.03)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 04 Febrero 2002 (04.02.02)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/403, 31/155, A61P 9/04

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base de la opinión |
| II | | Prioridad |
| III | | No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | | Falta de unidad de invención |
| V | X | Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración |
| VI | | Algunos documentos citados |
| VII | | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |
-

Fecha de presentación de la solicitud 22 Agosto 2003 (22.08.03)

Fecha de completado este reporte 05 Diciembre 2003 (95.12.2003)

Nombre y dirección del IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00587

I. Base del reporte

la base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

V. Declaración con razones bajo el Artículo 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se definió en por lo menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, no parecen ser novedosas y/o involucrar un paso inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las correspondientes reivindicaciones de referencia).

Forma PCT/409NE1 (EPO-Marzo 2002) P20752

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 11 March 2003 (11.03.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0006	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/00587	International filing date (day/month/year) 22 January 2003 (22.01.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 February 2002 (04.02.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
04 Febr 2002 (04.02.02)	102 04 571.2	DE	14 Febr 2003 (14.02.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carole GAUD
Facsimile No. (41-22) 740-1435	Telephone No. (41-22) 338 8227

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica o 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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04075091 00000000

Folios: 50

Fecha (USD): 2004-08-03 16:36:00

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FAME MACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha:

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° 68424

ASUNTO:	Radicación N°	04-75091
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00587
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 20.09.2004

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia