



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-76723

54. TITULO

**COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE VALSARTAN
Y ENDOPEPTIDASA NEUTRA.**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/54

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

JULIO 6, 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/EP03/00415

Fecha Enero 16, 2003

Publicación Internacional No

WO 03/059345 A1

Fecha Julio 24, 2003

6 TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
INHIBIDORES DE VALSARTAN Y ENDOPEPTIDASA NEUTRA.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/41

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Enero 17, 2002

(31) Número de Solicitud

60/349,660

9 Comprobante de pago No. 04 - 53.382

Fecha Julio 7, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita" y notificación de un cambio.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2696/PCT

2696 2

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO

Radicacion : 04076723 00000000

Folios: 74

Fecha (AMD): 2004-08-06 16:27:13

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 53,382
FECHA : JULIO 7 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4992977	06/07/2004	15,227,500.00

***** 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

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1

ANEXOS

INVENTORES

1.)

WEBB, Randy, Lee

(17 Honeymun Drive, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);

2.)

KSANDER, Gary, Michael

(37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
INHIBIDORES DE VALSARTAN Y
ENDOPEPTIDASA NEUTRA".

Clase: A61K 31/41


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

RESUMEN

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de (i) el antagonista AT 1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un inhibidor
5 NEP (endopeptidasa neutra) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y a un método para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca tal como falla cardíaca congestiva (aguda o crónica),
10 disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventricular y ventricular, fibrilación auricular, agitación auricular, remodelación vascular dañina, infarto al miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no
15 diabética), falla cardíaca, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de falla renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal,
20 retinopatía diabética, la administración de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y choque, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la
25 composición farmacéutica a un mamífero en la necesidad del mismo.

6.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN
INHIBIDORES DE VALSARTAN Y ENDOPEPTIDASA NEUTRA

La angiotensina II actúa con receptores específicos sobre la
5 superficie de la célula objetivo. Ha sido posible identificar subtipos
de receptor que son denominados por ejemplo receptores AT 1 y AT
2. En tiempos recientes se han hecho grandes esfuerzos para
identificar sustancias que se unen al receptor AT 1. Dichos
ingredientes activos por lo general se denominan antagonistas de
10 angiotensina II. Debido a la inhibición del receptor AT 1 dichos
antagonistas pueden ser utilizados por ejemplo, como
antihipertensivos o para el tratamiento de falla cardiaca congestiva,
entre otras indicaciones. Los antagonistas de angiotensina II por lo
tanto se entienden como aquellos ingredientes activos que se unen
15 al subtipo del receptor AT 1.

Los inhibidores del sistema de angiotensina de renina son
fármacos bien conocidos que bajan la presión sanguínea y ejercen
acciones benéficas en hipertensión y falla cardiaca congestiva como
se describe por ejemplo, en N. Eng. J. Med. 316, 23 (1987) p. 1429-
20 1435. Un gran número de inhibidores de péptido y no péptido del
sistema de angiotensina de renina son conocidos, el más
ampliamente estudiado siendo los inhibidores ACE, los cuales
incluyen los fármacos captopril, enalapril, lisinopril, benazpril, y
espirapril. Aunque un modo de acción principal de los inhibidores
25 ACE involucra la prevención de la formación del péptido

vasoconstrictor Ang II, se ha reportado en Hipertensión, 16, 4, (1990) p. 363-370 que ACE divide un variedad de substratos de péptido, incluyendo los péptidos vasoactivos de bradiquinina y sustancia P. La prevención de la degradación de bradiquinina a través de los inhibidores ACE ha sido demostrada, y la actividad de los inhibidores de ACE en algunas condiciones ha sido reportada en Circ. Res. 66, 1 (1990) p. 242-248 para ser mediada a través de elevación de niveles de bradiquinina en lugar de la inhibición de la formación Ang II. Consecuentemente, no se puede suponer que el efecto de un inhibidor ACE sea debido solamente a la prevención de la formación de angiotensina y subsiguiente inhibición del sistema de angiotensina de renina.

La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; enkefalinasas; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que divide un variedad de substratos de péptido en el lado terminal amino de aminoácidos aromáticos. Ver Biochem. J., 241, (1987) p. 234-247. Los substratos para esta enzima incluye, pero no se limitan a, factores natriuréticos auriculares (ANF, también conocido como ANP), péptido natriurético de cerebro (BNP) encefalina met y leu, bradiquinina, neuroquinina A, y sustancia P.

Los ANPs son una familia de péptidos vasodilatadores, diuréticos y antihipertensivos que han sido el tema de muchos reportes recientes en la literatura, por ejemplo Annu. Rev. Pharm. Tox., 29, (1989) p. 23-54. Una forma, ANF 99-126, es una hormona de péptido en circulación que se libera del corazón durante

condiciones de distensión cardíaca. La función de ANF es mantener la homeostasis de sal y agua así como regular la presión sanguínea. ANF es rápidamente inactivada en la circulación a través de por lo menos dos procesos: una depuración mediada por un receptor reportada en Am. J. Physiol., 256 (1989) p. R469-R475 y una inactivación enzimática a través de NEP reportada en Biochem. J., 243 (1987) p. 1831-187. Se ha demostrado previamente que los inhibidores de NEP aumentan la potencia de respuestas ANF hipertensivas, diuréticas, natriuréticas y plasma a la inyección farmacológica de ANF en animales experimentales. La potenciación de ANF a través de dos inhibidores NRP específicos se reporta a través de Sybertz y otros en J. Pharmacol. Exp. Ther. 250, 2(1989) p. 624-631 y en Hipertensión, 15, 2 (1990) p. 152-161, mientras la potenciación de ANF a través de NEP en general se describe en la Patente de E.U.A. No. 4,749,688. En la Patente de E.U.A. No. 4,740,499 Olins describe el uso de tiorfán y quelatorfan para aumentar la potencia de péptidos auriculares. Además, los inhibidores de NEP disminuyen la presión sanguínea y ejercen efectos similares a ANF tales como diuresis y excreción de 3',5'-monofosfato guanosina (cGMP) cíclica incrementada en algunas formas de hipertensión experimental. La acción antihipertensiva de los inhibidores NEP es mediada a través de ANF debido a que los anticuerpos a ANF neutralizan la reducción en la presión sanguínea.

La enfermedad vascular hipertensiva prolongada y no controlada finalmente se dirige hacia una variedad de cambios

patológicos en los órganos objetivos tales como el corazón y el riñón. La hipertensión sostenida puede dirigirse también a la existencia incrementada de un ataque. Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de evaluar la eficiencia de la terapia hipertensiva, una
5 examinación de puntos extremos cardiovasculares, mas allá de aquellos que disminuyen la presión sanguínea, para adicionalmente obtener un entendimiento profundo de los beneficios del tratamiento combinado.

La naturaleza de las enfermedades vasculares hipertensivas es
10 multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, los fármacos con diferentes mecanismos de acción han sido combinados. Sin embargo, solamente considerando cualquier combinación de fármacos que tienen diferente modo de acción, no necesariamente se dirige hacia combinaciones con efectos ventajosos. Por consiguiente, existe una
15 necesidad para una terapia de combinación más eficaz que tiene menos efectos laterales nocivos.

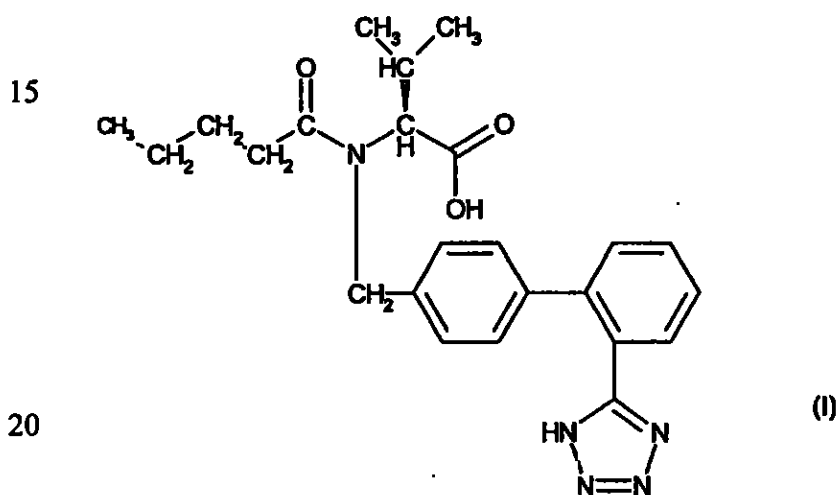
En un aspecto la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden valsartan o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP)
20 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en presencia de un portador farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas que las comprenden.

En otra modalidad la presente invención se refiere a métodos para tratar condiciones cardiacas y renales relacionadas a través de
25 la administración de la composición farmacéutica que comprende

valsartan más un inhibidor NEP o se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que comprende valsartan o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad de la invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende valsartan o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un diurético, especialmente hidroclorotiazida.

Valsartan es el antagonista del receptor AT 1 (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2;(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metilamina de la fórmula (I)

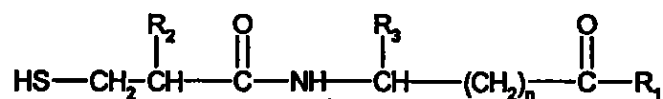


y se describe en EP 0443983 A y Patente de E.U.A. No. 5,399,578, las descripciones de las cuales se incorporan aquí en su totalidad como establecidas en la presente.

25 Un inhibidor NEP útil en dicha combinación es un compuesto de

la fórmula (II)

(II)



5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en donde:

R_2 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido, $-(\text{CH}_2)_1$ a 4-fenilo, o fenilo sustituido con $-(\text{CH}_2)_1$ a 4-;

10 R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, $-(\text{CH}_2)_1$ a 4-fenilo, o fenilo sustituido con $-(\text{CH}_2)_1$ a 4-;

R_1 es hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, o NH_2 ;

n es un entero de 1 a 15; y

15 el término fenilo sustituido se refiere a un sustituyente seleccionado de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio inferior de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, Cl, Br, o F.

Los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos preferidos de la fórmula II incluyen compuestos en donde:

20 R_2 es bencilo;

R_3 es hidrógeno;

n es un entero de 1 a 9; y

R_1 es hidroxilo.

25 Los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos aún más preferidos de la fórmula II se reportan en la literatura como SQ

28,603 el cual es el compuesto de la fórmula II en donde:

R₂ es bencilo;

R₃ es hidrógeno;

n es uno; y

5 R₁ es hidroxil.

La preparación de inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos de la fórmula II en donde R₂ es diferente de trifluorometilo se describen por Delaney y otros, Patente de E.U.A. No. 4,722,810. La preparación de los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos de la fórmula II en donde R₂ es trifluorometilo se describen por Delaney en la Patente de E.U.A. No. 5,223,516.

Los inhibidores de NEP dentro del alcance de la presente invención incluyen compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 4,610,816, incorporada aquí por referencia, incluyendo en particular N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isoserina y N-[N-(((1S)-carboxi-2-fenil)etil)-(S)-fenilalanil]-β-alanina; compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 4,929,641, en particular N-[2-(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina; SQ 28603 (N[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina, descrita en la solicitud de patente Sudafricana No. 84/0670; UK 69578 ácido (cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexancarboxílico y su enantiómero(s) activo; tiorfan y sus enantiómeros, retro-tiorfan; fosforamidón; y SQ 29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-heptanoico). También adecuado para el uso de cualesquiera formas de pro-fármaco de los

inhibidores de NEP listados anteriormente, por ejemplo, compuestos en los cuales uno o más grupos de ácido carboxílico son estratificados.

Los inhibidores de NEP dentro del alcance de la presente invención también incluyen los compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 5,217,996, particularmente, éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico y ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; los compuestos descritos en EP 0342850, particularmente ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietoxi)propil]-1-ciclopentancarboxamida]-2-ciclohexancarboxílico; los compuestos descritos en GB 02218983, particularmente ácido 3-(1-[6-endo-hidroximetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-exo-carbamoil]ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanoico; los compuestos descritos en WO 92/14706, particularmente éster metílico N-(1-(3-(N-4-butoxicarbonil-(S)-propilamino)-2(S)-butoxi-carbonilpropil)ciclopentancarboxil)-O-bencil-(S)-serina; los compuestos descritos en EP 00343911; los compuestos descritos en 00361365, particularmente ácido 4-[[2-(Mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzoico; los compuestos descritos en WO 90/09374, particularmente ácido 3-[1-(cis-4-carboxycarbonil-cis-3-butilciclohexil-r-1-carbamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietoximetil)propanoico; los compuestos descritos en JP 07157459, particularmente N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carboxi-5-

fenoxivaleril)glicina; los compuestos descritos en WO 94/15908 particularmente N-(1-(N-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentancarbonil)-L-fenilalanina; los compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 5,273,990 particularmente ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino) metilfosfórico; los compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 5,249,632 particularmente (S)-5-(N-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-aminoetil)-tetrazol; los compuestos descritos en la Patente de E.U.A. No. 5,250,522 particularmente, β -Alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxifosfonil)metil]-L-ananilo; los compuestos descritos en EP 00636621, particularmente N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercapto-2-bencilpropanamida; los compuestos descritos en WO 93/09101, particularmente ácido 2-(2-mercaptometil-3-fenilpropionamido)tiazol-4-ilcarboxílico; los compuestos descritos en EP 00590442 particularmente ((L)-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)carbonil)-2-feniletil)-L-fenilalanil)- β -alanina, N-[N-[(L)-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-metoxi]carbonil]-2-feniletil)-L-fenilalanil)-(R)-alanina, éster etílico de N-[2-acetiltiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercaptometil]propanoil)-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metilfenil)propionil)-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1-(S)benciloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina; N-[1-[[1-(S)-carbonil-3-fenilpropil]amino]-ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina; 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodil]]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2-(S)-(2-metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodil]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-

(mercaptometil)-propionil)-(S)-4-(metilmercapto)metionina, ácido N-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzoico, ácido N-[2-mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzoico, N-[1-(2-carboxi-4-fenilbutil)-ciclopentancarbonil]-(S)-isoserina, éster etílico de N-[1-
5 (acetiltiometil)ciclopentan-carbonilo-(S)-metionina, 3(S)-[2-(acetiltiometil)-3-fenil-propionil]amino-ε-caprolactam; y los compuestos descritos en WO 93/10773 particularmente éster etílico de N-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina.

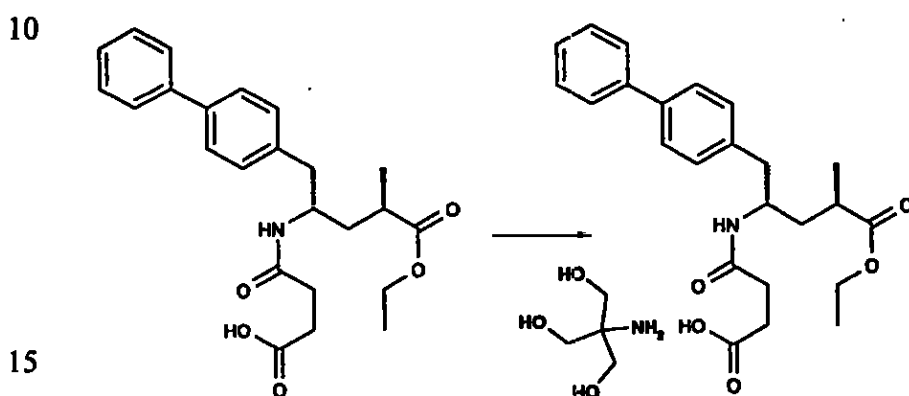
Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida
10 seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidroclorotiazida.

Los compuestos que van a ser combinados pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos
15 compuestos tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los compuestos que tienen por lo menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH)
20 también pueden formar sales con bases. Las sales internas correspondientes pueden además ser formadas, si un compuesto comprende por ejemplo, ambos, un grupo carboxi y uno amino.

Con respecto a éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, las sales
25 preferidas incluyen la sal de sodio descrita en la Patente de E.U.A.

No. 5,217,996, la sal de trietanolamina y la sal tris(hidroximetil)aminometano. La preparación de la sal de trietanolamina y de la sal tris(hidroximetil)aminometano pueden ser llevada a cabo como sigue:

- 5 Trietanolamina – A éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico (349 mg, 0.848 mmoles) se agregan 5 ml de éter etílico y 0.113 ml (0.848 mmoles) de trietanolamina en 1 ml de acetato de etilo. El sólido se recolectó y se secó fundiendo a 69-71°C.



- Tris-(hidroximetil)aminometano – Para éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico (3.2 g, 7.78 mmoles) se agregaron 32 ml de acetato de etilo y 940 mg (7.78 mmoles) de tris(hidroximetil)aminometano. La suspensión se diluyó con 45 ml de acetato de etilo y se llevó a reflujo durante la noche (aproximadamente 20 horas). La reacción se enfrió a 0°C, se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo y se secó fundiendo a 114-115°C.

- 25 Las sales de éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-

(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico formadas con trietanolamina y tris(hidroximetil)aminometano son novedosas y pueden ser utilizadas como inhibidores NEP. Otra modalidad de la presente invención son dichas nuevas sales, su uso como inhibidores

5 NEP, especialmente para prevenir y tratar condiciones y enfermedades asociadas con la inhibición en NEP, composición farmacéutica que comprende estas sales y su combinación con valsartan, especialmente para el tratamiento de condiciones y enfermedades como se describe para las combinaciones de la

10 presente invención anteriormente mencionadas y a continuación.

Sorprendentemente se ha encontrado que, una combinación de valsartan y un inhibidor NEP logra un mejor efecto terapéutico que la administración de valsartan, inhibidores ACE o inhibidores NEP solos y promueve menos angioedema que la que se ve cuando se

15 administra un inhibidor de vasoceptidasa solo. Una mejor eficacia también puede ser documentada como una duración de acción prolongada. La duración de la acción puede ser monitoreada ya sea como el tiempo para regresar a la línea de base antes de la siguiente dosis o como el área bajo la cual la curva (AUC) y se expresa como

20 el producto del cambio en la presión sanguínea en milímetros de mercurio (cambio en mmHg) y la duración del efecto (minutos, horas o días).

Los beneficios adicionales son que las dosis más bajas de fármacos individuales pueden ser combinadas de acuerdo con la

25 presente invención pueden ser utilizadas para reducir la dosificación,

por ejemplo, de que las dosificaciones no necesitan por lo general ser más pequeñas sino también aplicadas menos frecuentemente, o pueden ser utilizadas para disminuir la incidencia de efectos laterales. La administración combinada de valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor NEP o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo da como resultado una repuesta importante en un mayor porcentaje de pacientes tratados, es decir, una velocidad más alta de respuesta que resulta, con respecto a la etiología subyacente de la condición. Esto es de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que van a ser tratados.

Se puede mostrar que la terapia de combinación con valsartan y un inhibidor NEP da como resultado una terapia antihipertensiva más efectiva (ya sea para un tipo de hipertensión maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada u otra secundaria) a través de una eficacia mejorada así como una tasa de respuesta más alta. La combinación también es útil en el tratamiento o prevención de falla cardíaca tal como falla cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación auricular, o remodelación vascular dañina (aguda o crónica). Adicionalmente se puede mostrar que una terapia con valsartan e inhibidor de NEP prueba ser benéfica en el tratamiento y prevención de infarto al miocardio y sus secuelas. Una combinación de valsartan más inhibidor de NEP también es útil en el tratamiento

de aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), e insuficiencia renal (diabética y no diabética). Además, la terapia de combinación que utiliza valsartan y un inhibidor de NEP puede mejorar la disfunción endotelial, por lo tanto proveyendo beneficio en enfermedades en las cuales la función endotelial normal es interrumpida tal como falla cardíaca, angina pectoris y diabetes. Además, la combinación de la presente invención puede ser utilizada para el tratamiento o prevención de aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de falla renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, la administración de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y choque.

La estructura de los agentes activos identificados a través de nombres comerciales o genéricos o números de códigos puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "El Índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo Life Cycle Patents International (por ejemplo, Publicaciones Mundiales IMS). El contenido correspondiente ahí se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona con experiencia en la técnica es completamente capaz de identificar los agentes activos y, en base a estas referencias, asimismo habilita la fabricación y prueba de

indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándares, ambos *in vitro* e *in vivo*.

El objeto de los inhibidores de NEP referidos en, por ejemplo, las solicitudes de Patentes de E.U.A., EP, GB, JP o WO se
5 incorporan aquí por referencia, especialmente las correspondiente a inhibidores NEP y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas de los mismos, que se reclaman o se describen en los ejemplos elaborados.

La persona con experiencia en la técnica pertinente está
10 completamente habilitada para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar la eficacia de una combinación de la presente invención anteriormente mencionada o mencionada a continuación que indica indicaciones terapéuticas.

Los estudios representativos se llevaron a cabo con una
15 combinación de valsartan y éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, por ejemplo, aplicando la siguiente metodología:

La eficacia de los fármacos se evaluó en varios modelos de animales incluyendo desoxicorticoesterona – sal de rata (DOCA-sal)
20 y rata espontáneamente hipertensiva (SHR), ya sea mantenida en una dieta de sal normal o con carga de sal (4.8% de sal en comida de rata o 1% de NaCl como agua para beber).

El modelo de prueba DOCA-sal utiliza ya sea un protocolo de estudio agudo o crónico. Un procedimiento de estudio agudo
25 involucra la evaluación de los efectos de varias sustancias de

prueba durante un período experimental de seis horas utilizando ratas con catéteres residentes en la arteria femoral y venosa. El Procedimiento del Estudio Agudo evalúa las sustancias de prueba para su habilidad para reducir la presión sanguínea durante la fase
5 establecida de hipertensión DOCA-sal. En contraste, el Procedimiento del Estudio Crónico evalúa la habilidad de las sustancias de prueba o retraso en el surgimiento en la presión sanguínea durante la fase de desarrollo de hipertensión DOCA-sal. Por lo tanto, la presión sanguínea será monitoreada en el
10 procedimiento del estudio crónico a través de medios de un radiotransmisor. El radiotransmisor es quirúrgicamente implantado dentro de la aorta abdominal de las ratas, antes de la iniciación del tratamiento DOCA-sal y de esta manera, antes de la inducción de la hipertensión. La presión sanguínea es crónicamente monitoreada
15 durante períodos de hasta 6 semanas (aproximadamente una semana antes de la administración de DOCA-sal y durante 5 semanas después).

Las ratas se anestesiaron con 2-3% de isoflurano en inhalación de oxígeno seguido por sodio Amital (amobarbital) 100 mg/kg, ip. El
20 nivel de anestesia se evaluó a través de un patrón de aspiración rítmico estable.

Procedimiento del Estudio Agudo:

Las ratas experimentaron una nefrectomía unilateral en el
25 momento de la implantación de DOCA. Se recortó el pelo en el flanco

izquierdo y en la parte posterior del cuello y se restregó con torundas de alcohol estéril y povidona/yodo. Durante la cirugía las ratas se colocaron en una almohadilla de calentamiento para mantener la temperatura del cuerpo a 37 grados C.

5 Se hizo una incisión de 20 mm a través de la piel y del músculo subyacente para exponer el riñón izquierdo. El riñón se liberó del tejido circundante, se exteriorizó y se ataron de manera segura dos ligaduras (3-0 de seda) alrededor de la arteria renal y vena próxima a su unión con la aorta. La arteria renal y la vena después se
10 bisectaron y el riñón se removi6. Las heridas del músculo y la piel se cerraron con sutura de seda 4-0 y clips de heridas de acero inoxidable, respectivamente. Al mismo tiempo, se hizo una incisión de 5 mm en la parte trasera del cuello y se implant6 subcutáneamente un comprimido de liberaci6n en tres semanas
15 (Innovative Research Of America, Sarasota, Florida) conteniendo acetato de desoxicorticoesterona (100 mg/kg). Después se cerr6 la herida con clips de acero inoxidable y ambas heridas se trataron con povidona/yodo; a las ratas se les dio una inyecci6n intramuscular post-cirugía de penicilina de procaina G (100,000 U) y buprenorfina
20 (0.05 – 0.1 mg/kg) s.c. Las ratas inmediatamente se colocaron en 1% de NaCl + 0.2% de agua para beber KCl; este tratamiento continu6 por tres semanas tiempo en el cual los animales se volvieron hipertensivos y disponibles para la experimentaci6n.

 Cuarenta y ocho horas antes de la experimentaci6n, los
25 animales se anestesiaron con isoflurano y se implantaron cat6teres

en la arteria femoral y la vena para la medición de presión arterial, recolección de sangre, y administración de los compuestos de prueba. Las ratas se dejaron recuperar durante 48 horas mientras se ataron en una jaula casera Plexiglas, la cual también sirve como
5 cámara experimental.

Procedimiento del Estudio Crónico

Este procedimiento es el mismo que el anterior excepto que las ratas se implantaron con un radiotransmisor, 7-10 días antes de la
10 nefrectomía unilateral e iniciación de DOCA y sal. Además, las ratas no experimentaron cirugía para la colocación de los catéteres de arteria femoral y venosa. Los radiotransmisores se implantaron como se describe en M.K. Bazil, C. Krulan y R.L. Webb. Monitoreo telemétrico de parámetros cardiovasculares en ratas
15 espontáneamente hipertensivas conscientes. J. Cardiovasc. Pharmacol. 22:897-905, 1993.

Los protocolos después se fijaron en la computadora para la medición de la presión sanguínea, ritmo cardíaco, etc. a puntos de tiempo predeterminados. Los datos de la línea de base se
20 recolectaron a varios puntos de tiempo y sobre varios intervalos de tiempo. Por ejemplo, los valores de la línea de base o pre-dosis usualmente consisten de la colección de datos y promedio sobre 3 períodos de tiempo consecutivos de 24 horas antes de la administración del fármaco.

25 La presión sanguínea, ritmo cardíaco y actividad se determinan

a varios puntos de tiempo preseleccionados antes, durante, y después de la administración del fármaco. Todas las mediciones se llevan a cabo en animales irreprimidos y ecuanimes. El tiempo de estudio máximo, determinado a través de la vida de la batería, podría ser tan largo como nueve meses. Para los estudios de esta duración, las ratas se dosificaron oralmente (1-3 mg/kg de vehículo), no más de dos veces al día, o el fármaco se administró a través del agua para beber o se mezcló con la comida. Para estudios de una duración más corta, es decir, de hasta 8 semanas, los fármacos se dieron a través de minibombas osmóticas subcutáneamente implantadas. Las minibombas osmóticas se seleccionan en base a la velocidad y tiempo del suministro del fármaco. La escala de la dosificación de valsartan de 1 a 10 mg/kg/día y éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico en la escala de 10 a 50 mg/kg/día.

Adicionalmente, se utilizó SHR para estudiar los efectos de valsartan en combinación con éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico. Los antecedentes de hipertensión de SHR se modificaron ya sea a través de carga de sal crónica en un esfuerzo para suprimir el sistema de angiotensina de renina (RAS) o reducción de sal crónica para activar RAS en SHR. Estas manipulaciones llevarán a cabo una evaluación más extensiva de la eficiencia de las varias sustancias de prueba. Los experimentos que se llevaron a cabo en ratas espontáneamente hipertensivas (SHR) se suministraron mediante Taconic Farms,

Germantown, Nueva York (Tac:N(SHR)fBR). Se implantó un dispositivo radiotelemétrico (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) dentro de la aorta abdominal inferior de todos los animales de prueba entre las edades de 14 a 16 semanas de edad.

- 5 Todas las SHR se dejaron recuperar del procedimiento de la implantación quirúrgica durante por lo menos 2 semanas antes de la iniciación de los experimentos. Los parámetros cardiovasculares continuamente se monitorearon a través del radiotransmisor y se transmitieron a un receptor, en donde las señales digitalizadas
- 10 después se recolectaron y se almacenaron utilizando un sistema de adquisición de datos computarizado. La presión sanguínea (presión media arterial, sistólica y diastólica) y ritmo cardíaco se monitorearon en un movimiento libre, consciente y ecuánime de las SG HR en sus jaulas caseras. La presión sanguínea arterial y el
- 15 ritmo cardíaco se midieron cada 10 minutos durante 10 segundos y se registraron. Los datos reportados para cada rata representan los valores medios promedio durante un período de 24 horas y se construyeron de muestras de 144-10 minutos recolectadas cada día. Los valores de la línea de base para la presión sanguínea y ritmo
- 20 cardíaco consisten del promedio de tres lecturas consecutivas de 24 horas tomadas antes de la iniciación de los tratamientos de fármacos. Todas las ratas individualmente se alojaron en un cuarto con temperatura y humedad controlada y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas.

25 Además de los parámetros cardiovasculares, las

determinaciones semanales del peso del cuerpo también se registraron para todas las ratas. Los tratamientos se administraron en el agua para beber, a través de cebadura oral diariamente o en minibombas osmóticas como se manifestó anteriormente. Si se

5 administró a través del agua para beber, el consumo de agua se midió cinco veces por semana. Las dosis de valsartan y éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico para ratas individuales después se calcularon en base al consumo de agua para cada rata, la concentración de la

10 sustancia de fármaco en el agua para beber, y pesos del cuerpo individuales. Todas las soluciones del fármaco en el agua para beber se hicieron frescas cada tres a cuatro días. Las dosificaciones típicas de valsartan en el agua para beber estuvieron en la escala de 3 a 30 mg/kg/día mientras que la dosificación de éster etílico de

15 ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico en altamente dependiente del agente específico utilizado. En la mayoría de las situaciones, una dosis diaria no excederá de 50 mg/kg/día cuando se administra como la monoterapia. En combinación, se utilizan dosificaciones más bajas

20 de cada agente y por consiguiente, el valsartan es dado en la escala de 1 a 30 mg/kg/día y el éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico en dosis por debajo de 50 mg/kg/día. Sin embargo, en casos en donde la velocidad de respuesta se incrementa con el tratamiento de

25 combinación, las dosificaciones son idénticas a aquellas utilizadas

en monoterapia.

Cuando los fármacos se administran a través de cebadura oral, la dosis de los rangos de valsartan de 1 a 50 mg/kg/día y éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico no exceden de 100 mg/kg/día.

Una vez la terminación de los estudios crónicos, las ratas SHR o DOCA se anestesiaron y el corazón fue rápidamente removido. Después de la separación y remoción de los apéndices auriculares, el ventrículo izquierdo, y el ventrículo izquierdo más el derecho (total) se pesaron y se registraron. La masa ventricular izquierda y ventricular total después se normalizaron al peso del cuerpo y se registraron. Todos los valores reportados para la presión sanguínea y la masa cardiaca representan la media de grupo $\pm$ sem (error estándar de la media).

La función y estructura vascular se evaluaron después del tratamiento para evaluar los efectos benéficos de la combinación. Las SHR se estudiaron de acuerdo con los métodos descritos por Intentan HD, Thibault, G. Li JS, Schiffrin EL, Circulation 1999, 100 (22): 2267-2275. Similarmente, la metodología para evaluar la función vascular en ratas DOCA-sal se describe en Intentan HD, Park JB, Schiffrin, EL, Hipertensión, 1999, 34(4 Parte 2); 907-913.

Los resultados disponibles indican un efecto terapéutico inesperado de una combinación de acuerdo con la invención.

En un aspecto es el objeto de esta invención proporcionar una composición de combinación terapéutica, por ejemplo, para el

tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca tal como falla cardíaca congestiva (aguda y crónica), disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrópica, miopatía cardíaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación auricular, agitación auricular, remodelación vascular dañina, infarto al miocardio, y sus secuelas, aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), falla cardíaca, angina pectoris, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de falla renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, la administración de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y choque, cuya composición comprende (i) el antagonista AT 1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un inhibidor NEP o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. Un ingrediente activo adicional puede ser un diurético, especialmente hidroclorotiazida.

En esta composición, los componentes (i) e (ii) pueden ser obtenidos y administrados juntos, uno después del otro o separadamente en una forma de dosis unitaria combinada o en dos

formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria también puede ser una combinación fija.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hipertensión, falla cardiaca tal como falla cardiaca congestiva (aguda y crónica), disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrópica, miopatía cardiaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación auricular, agitación auricular, remodelación vascular dañina, infarto al miocardio, y sus secuelas, aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), falla cardiaca, angina pectoris, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de falla renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, la administración de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y choque, comprendiendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de (i) el antagonista AT 1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un inhibidor de NEP o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable a un mamífero en la necesidad de

dicho tratamiento.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede ser administrada simultáneamente o secuencialmente y en cualquier
5 orden.

El ingrediente activo correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede ser utilizado en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser preparadas en una forma conocida *per se* y son aquellas adecuadas para administración oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo al hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
15 farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. Las formulaciones orales típicas incluyen tabletas, cápsulas, jarabes, elixires y suspensiones. Las formulaciones inyectables típicas incluyen soluciones y
20 suspensiones.

Los portadores farmacéuticamente aceptables típicos para uso en las formulaciones descritas anteriormente se ejemplificaron a través de: azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones tales como almidón de maíz, almidón de tapioca, y
25 almidón de papa; celulosa y derivados tales como carboximetil

celulosa de sodio, etil celulosa y metil celulosa; fosfatos de calcio tales como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; ácido esteárico; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, semilla
5 de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de olivo y aceite de maíz; agentes tensioactivos catiónicos aniónicos; polímeros de glicol etilénico; betaciclodextrina; alcoholes grasos; y sólidos de cereal hidrolizados, así como otros llenadores, aglutinantes, reguladores de pH, conservadores, antioxidantes, lubricantes, agentes saborizantes
10 no tóxicos compatibles, y los similares comúnmente utilizados en formulaciones farmacéuticas.

La invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en la forma de equipos. Es decir un equipo combinando dos unidades separadas; una
15 composición farmacéutica de valsartan y una composición farmacéutica del inhibidor de NEP. La forma de equipo es particularmente ventajosa cuando los componentes separados deben ser administrados en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, la formulación de valsartan parenteral y la formulación de NEP oral)
20 o se administran a diferentes intervalos de dosificación.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermias, con preparaciones que comprenden el compuesto farmacológicamente activo ya sea solo o junto con sustancias
25 auxiliares farmacéuticas habituales. Por ejemplo, las preparaciones

farmacéuticas consisten de aproximadamente 0.1% a 90%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 80%, de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como tabletas recubiertas, tabletas, cápsulas o supositorios y también ampollas. Estas se preparan en una forma conocida *per se*, por ejemplo, utilizando procesos convencionales de mezclado, granulación, revestimiento, solubilización y liofilización. De esta manera, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, si se desea granulando una mezcla la cual ha sido obtenida, y, si se requiere o es necesario, procesando la mezcla o granulación en tabletas o núcleos de tabletas después de haber agregado sustancias auxiliares adecuadas.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como modo de administración, especies homeotermias, edad, y/o condición individual.

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

Normalmente, en el caso de administración oral, una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 mg. a aproximadamente 360 mg se va a estimar, por ejemplo, para un paciente de

aproximadamente 75 kg de peso.

El valsartan se suministra en la forma de forma unitaria de dosificación adecuada, por ejemplo, una cápsula o tableta, y comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo

5 de aproximadamente 20 a aproximadamente 230 mg de valsartan el cual puede ser aplicado a los pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, iniciando por ejemplo con una dosis diaria de 20 o 40 mg de valsartan, incrementando a través de 80 mg diariamente y adicionalmente hasta

10 160 mg diariamente hasta 320 mg diariamente. Preferiblemente, valsartan se aplica una vez al día o dos veces al día en pacientes con falla cardíaca con una dosis de 80 mg o 160 mg, respectivamente, cada uno. Las dosis correspondientes pueden ser tomadas, por ejemplo, en la mañana, a medio día o en la tarde. La

15 administración preferida es q.d. o b.i.d. en falla cardíaca.

En el caso de inhibidores NEP, las formas unitarias de dosificación son, por ejemplo, tabletas o cápsulas comprendiendo por ejemplo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700

20 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg y de preferencia de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, administrados una vez al día.

En el caso de diuréticos, las formas unitarias de dosificación, por ejemplo, tabletas o cápsulas comprendiendo, por ejemplo, de

25 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, preferiblemente

de aproximadamente 6.25 mg a aproximadamente 25 mg. Una dosis diaria de 6.25 mg, 12.5 mg, o 25 mg de hidroclorotiazida es preferiblemente administrada una vez al día.

Las dosis anteriores abarcan una cantidad terapéuticamente efectiva de los ingredientes activos de la presente invención.

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

10

FORMULACION EJEMPLO 1

Tabletas recubiertas con película

15

Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartan [= ingrediente activo]	80.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph, Eur
Crospovidona	20.00	NF, Ph, Eur
Sílice anhidro coloidal/ Dióxido de silicón coloidal/ Aerosil 200	0.75	Ph, Eur/ NF
Estearato de magnesio	2.5	NF, Ph, Eur
Mezcla		
Sílice anhidro coloidal / Dióxido de silicón coloidal/ Aerosile 200	0.75	Ph, Eur/NF
Estearato de magnesio	2.00	NF, Ph, Eur
Revestimiento		
Agua purificada*)	-	
DIOLACK rojo pálido OOF34899	7.00	
Mass de la tableta total	167.00	

20

*) Removido durante el procesamiento.

25

La tableta recubierta con película se fabricó, por ejemplo, como sigue:

Una mezcla de valsartan, celulosa microcristalina, crospovidona, parte del sílice anhidro coloidal/dióxido de silicón coloidal/Aerosile 200, dióxido de silicón y estearato de magnesio se premezcló en una mezclador de difusión y después filtró a través de un molino de filtrado. La mezcla resultante se volvió a premezclar en un mezclador de difusión, se compactó en un compactador de rodillo y después se filtró a través de un molino de filtrado. A la mezcla resultante, se agregó el resto del sílice anhidro coloidal/dióxido de silicón coloidal/Aerosile 200 y la mezcla final se hizo en un mezclador de difusión. La mezcla completa se comprimió en un máquina de para tabletas rotatoria y las tabletas se recubrieron con una película utilizando Diolack rojo pálido en un sartén perforado.

15

20

25

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

Tabletas recubiertas con película

	Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
5	Granulación		
	Valsartan [= ingrediente activo]	160.00	
	Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph, Eur
	Crospovidona	40.00	NF, Ph, Eur
10	Silice anhidro coloidal/ Dióxido de silicón coloidal/ Aerosil 200	1.50	Ph, Eur/ NF
	Estearato de magnesio	5.00	NF, Ph, Eur
	Mezclado		
	Silice anhidro coloidal / Dióxido de silicón coloidal/ Aerosile 200	1.50	Ph, Eur/NF
	Estearato de magnesio	4.00	NF, Ph, Eur
	Revestimiento		
15	Opadry Café Claro 00F33172	10.00	
	Masa de la tableta total	330.00	

La tableta recubierta con película se fabricó, por ejemplo, como se describió en el Ejemplo de Formulación 1.

20

25

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

Tabletas recubiertas con película

Componentes	Composición Por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartan [= Ingrediente activo]	40.00	
Sílice, anhidro coloidal (dióxido de silicón coloidal) [=Agente de desliz]	1.00	Ph, Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [=Lubricante]	2.00	USP/NF
Crospovidona [Desintegrante]	20.00	Ph, Eur
Celulosa microcristalina [=Agente de Unión]	124.00	USP/NF
Fase externa		
Sílice, anhidro coloidal, (dióxido de silicón coloidal) [=Agente de desliz]	1.00	Ph, Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [=Lubricante]	2.00	USP/NF
Revestimiento con Película		
Opadry® Café OOF16711 ¹	9.40	
Agua purificada ²	-	
Masa de la tableta total	199.40	

¹) La composición del agente de coloración Opadry® café OOF16711 se tabuló por abajo.

²) Se removió durante el procesamiento.

5

Ingrediente	% aproximado de la composición
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph, Eur)	4.00
Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hipromelosa (Ph, Eur)	80.00

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

10

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 4

Cápsulas

15

Composición	Composición Por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	25.10
Cropovidona	13.00
Povidona	12.50
Estearato de magnesio	1.30
Lauril sulfato de sodio	0.60
Concha	
Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. 172)	0.123
Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. 172)	0.123
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 774991, EC No. 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa de la tableta total	209.50

20

25

La tableta se fabricó por ejemplo, como sigue:

Granulación /Secado

Valsartan y celulosa microcristalina se rociaron-en gránulos en un granulador de cama fluidiza con una solución granulada que
5 consiste de .providota y lauril sulfato de sodio disuelto en agua purificada. El granulado obtenido se secó en un secador de cama fluidiza.

Molido/Mezclado

Los gránulos secos se molieron junto con crospovidona y
10 estearato de magnesio. La masa después se mezcló en un mezclador de tipo tornillo cónico durante aproximadamente 10 minutos.

Encapsulación

Las cápsulas de gelatina dura vacías se llenaron con gránulos a granel mezclados bajo condiciones de temperatura y humedad
15 controladas. Las cápsulas llenas se desempolvaron, se inspeccionaron visualmente, se verificó el peso y se cuantificaron a través del departamento de aseguramiento de Calidad.

20

25

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 5

Cápsulas

	Componentes	Composición Por Unidad /mg)
5	Valsartan (=ingrediente activo)	160.00
	Celulosa microcristalina	50.20
	Cropovidona	26.00
	Povidona	25.00
	Estearato de magnesio	2.60
	Lauril sulfato de sodio	1.20
	Capa	
10	Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. 172)	0.123
	Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. 172)	0.123
	Oxido de hierro, negro (C.I. No. 774991, EC No. 172)	0.245
	Dióxido de titanio	1.540
15	Gelatina	74.969
	Masa de la tableta total	342.00

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

20

25

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 6

Cápsula de Gelatina Dura

5

Componentes	Composición Por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00
Laurilsulfato de sodio	0.60
Estearato de magnesio	1.30
Povidona	12.50
Crospovidona	13.00
Celulosa microcristalina	21.10
Total de masa de tableta	130.00

10

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 7

Una cápsula de gelatina dura, comprendiendo como ingrediente activo, por ejemplo (S)-N-(1-carboxi-2-metilpropil-1-il)-N-pentanoil-N-
15]2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]amina, puede ser formulada, por ejemplo, como sigue:

Composición:

20

(1) valsartan	80.00 mg
(2) celulosa microcristalina	110.0 mg
(3) polividona K30	45.2 mg
(4) lauril sulfato de sodio	1.2 mg
(5) crospovidona	26.0 mg
(6) estearato de magnesio	2.6 mg

25

Los componentes (1) y (2) están granulados con una solución

de los compuestos (3) y (4) en agua. Los componentes (5) y (6) se agregaron al granulado seco y la mezcla se relleno en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente
5 se incorporan aquí por referencia en su totalidad como si se establecieran completamente aquí.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (i) el antagonista AT 1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un inhibidor de NEP (endopeptidasa neutra) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de NEP se seleccionan del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isoserina, N-[N-(((1S)-carboxi-2-fenil)etil)-(S)-fenilalanil]-β-alanina, N-[2-(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina, ácido (cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexancarboxílico, tiorfan, retro-tiorfan, fosforamidón, SQ 29072, éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietoxi)propil]-1-ciclopentancarboxamida]-1-ciclohexancarboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-hidroximetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-exo-carbamoil]ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanoico; éster metílico de N-(1-(3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-propilamino)-2(S)-butoxicarbonilpropil)ciclopentancarboxil)-O-bencil-(S)-serina, ácido 4-[[2-(Mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxicarbonil-cis-3-butilciclohexil-r-1-carbamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietoximetil)propanoico, N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carboxi-

- 5-fenoxivaleril)glicina, N-(1-(N-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentancarbonil)-L-fenilalanina, ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino) metilfosfónico, (S)-5-(N-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-aminoetil)tetrazol, β-
- 5 Alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxifosfonil)metil]-L-alanilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercapto-2-bencilpropanamida, ácido 2-(2-mercaptometil-3-fenilpropionamido)tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)carbonil)-2-feniletil)-L-fenilalanil)-β-alanina, N-[N-[(L)-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-carboxi-2-feniletil]-L-fenilalanil)-(R)-alanina, éster etílico de N-[2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercaptometil]-3-(2-metilfenil)propionil]metionina, N-[2-(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoil)-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-
- 10 metilfenil)propionil)-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1-(S)benciloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina, N-[1-[[1-(S)-carbonil-3-fenilpropil]amino]-ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2-(S)-(2-
- 20 metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercaptometil)-propionil)-(S)-4-(metilmercapto)metionina, ácido N-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzoico, N-[1-(2-carboxi-4-fenilbutil)-ciclopentancarbonil)-(S)-isoserina, éster etílico de N-[1-(acetiltiometil)ciclopentan-carbonilo-(S)-metionina, 3(S)-[2-
- 25 (acetiltiometil)-3-fenil-propionil]amino-ε-caprolactam y éster etílico

de N-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el inhibidor de NEP es éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico es trietanolamina o sal de tris(hidroximetil)aminoetano del mismo o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un diurético.

5. Un equipo que comprende en contenedores separados en un paquete individual, las composiciones farmacéuticas que comprende en un contenedor una composición farmacéutica que comprende un inhibidor NEP y en un segundo contenedor una composición farmacéutica que comprende valsartan.

6. Un método para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hipertensión, falla cardiaca tal como falla cardiaca congestiva (aguda y crónica), disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrópica, miopatía cardiaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación auricular, agitación auricular, remodelación vascular dañina, infarto al miocardio, y sus secuelas, aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), falla cardiaca, angina de pecho,

diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de falla renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión

5 vascular renal, retinopatía diabética, la administración de otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer), glaucoma y choque, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva

10 de la combinación de (i) el antagonista AT 1 valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) un inhibidor de NEP o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable a un mamífero en la necesidad de dicho tratamiento.

15 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de NEP se selecciona del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isoserina, N-[N-(((1S)-carboxi-2-fenil)etil)-(S)-fenilalanil]-β-alanina, N-[2-(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina, ácido (cis-4-[[[1-

20 [2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexancarboxílico, tiorfan, retro-tiorfan, fosforamidón, SQ 29072, éster etílico de ácido N-(ácido-3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietoxi)propil]-1-ciclopentan-

25 carboxamida]-1-ciclohexancarboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-

hidroximetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-exo-carbamoil]ciclopentil)-2-(2-
 metoxietil)propanoico; éster metílico de N-(1-(3-(N-t-butoxicarbonil-
 (S)-propilamino)-2(S)-butoxi-carbonilpropil)ciclopentancarbonil)-O-
 bencil-(S)-serina, ácido 4-[[2-(Mercaptometil)-1-oxo-3-
 5 fenilpropil]amino]benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxicarbonil-cis-3-
 butilciclohexil-r-1-carbamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietoximetil)
 propanoico, N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carboxi-5-fenoxivaleril)
 glicina, N-(1-(N-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentancarbonil)-L-
 fenilalanina, ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino)
 10 metilfosfónico, (S)-5-(N-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)-
 propionil)-2-aminoetil)tetrazol, β-Alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-
 [difenoxifosfonil]metil]-L-ananilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercpto-2-
 bencilpropanamida, ácido 2-(2-mercaptometil-3-
 fenilpropionamido)tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-
 15 dioxolan-4-il)-metoxi)carbonil)-2-feniletil)-L-fenilalanil)-β-alanina, N-
 [N-[(L)-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-
 fenilalanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-carboxi-2-feniletil]-L-fenilalanil]-
 (R)-alanina, éster etílico de N-[2-acetiltiometil-3-(2-metil-fenil)-
 propionil]-metionina, N-[2-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propionil]
 20 metionina, N-[2-(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoil)-(S)-
 isoserina, N-(S)-[3-mercpto-2-(2-metilfenil)propionil)-(S)-2-metoxi-
 (R)-alanina, N-[1-[[1-(S)benciloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]-
 ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina, N-[1-[[1-(S)-carbonil-3-fenilpropil]-
 amino]-ciclopentilcarbonil)-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-
 25 metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-

[2-(S)-(2-metilbencil)-1-oxo-3,1-propanodiol]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercaptometil)-propionil)-(S)-4-(metilmercapto)metionina, ácido N-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzoico, ácido N-[2-mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzoico, N-[1-(2-carboxi-
5 4-fenilbutil)-ciclopentancarbonil]-(S)-isoserina, éster etílico de N-[1-(acetiltiometil)ciclopentan-carbonilo-(S)-metionina, 3(S)-[2-(acetiltiometil)-3-fenil-propionil]amino-ε-caprolactam y éster etílico de N-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de NEP es éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico es una trietanolamina o sal de tris(hidroximetil)aminometano del mismo o
ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-
15 metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una sal de trietanolamina de éster metílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico.

20 10. Una sal de tris(hidroximetil)aminometano de éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico.

11. Una composición farmacéutica que comprende la sal de acuerdo con la reivindicación 9.

25 12. Una composición farmacéutica que comprende la sal de acuerdo con la reivindicación 10.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 00415

International Application No.

(16.01.2003)
International Filing Date

16 JAN 2003

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32219A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION:

Combination of Organic Compounds

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

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

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CHThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box

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

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

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
ATThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

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

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

☒ agent☐ common
representative

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

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

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

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

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

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

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

KSANDER, Gary Michael
342 Woolf Road
Milford, NJ 08848
US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT (~~SI~~ Slovenia)⁴
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

Ro/EP

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

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ ~~SI~~ Slovenia ⁴ |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MWMalawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Ro/EP

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

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

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

Supplemental Box

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

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

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

(i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

(ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

(iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

(iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

(v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*

(vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 17 January 2002 (17.01.02)	60/349660	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)): . . .

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

Number of
declarations

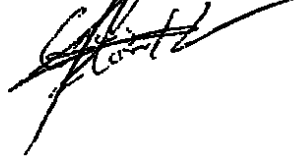
- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's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

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:		1. ☒ fee calculation sheet	:	
request (including declaration sheets)	: 6	2. ☐ original separate power of attorney	:	
description (excluding sequence listing part)	: 21	3. ☐ original general power of attorney	:	
claims	: 4	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171	:	2
abstract	: 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
drawings	: 0	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	:	1
Sub-total number of sheets	: 32	7. ☐ translation of international application into (language):	:	
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)	: 0	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
Total number of sheets	: 32	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		10. ☐ other (specify):	:	
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English		

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

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

In the name of the applicants
The representative

17.12.2002

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: NONE ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	16 JAN 2003 (16.01.03)	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY
PCT

(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059345 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/41,
31/192, 31/216, A61P 9/12, 9/10, 13/12, 25/28, 3/10

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

(21) International Application Number: PCT/EP03/00415

(22) International Filing Date: 16 January 2003 (16.01.2003)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/349,660 17 January 2002 (17.01.2002) US

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European 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).

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): WEBB, Randy, Lee [US/US]; 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822 (US). KSANDER, Gary, Michael [US/US]; 342 Woolf Road, Milford, NJ 08848 (US).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING VALSARTAN AND NEP INHIBITORS

(57) Abstract: The invention relates a pharmaceutical composition comprising a combination of (i) the AT 1- antagonist valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (ii) a NEP inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally a pharmaceutically acceptable carrier and to a method for the treatment or prevention of a condition or disease selected from the group consisting of hypertension, heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction and hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), heart failure, angina pectoris, diabetes, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions, such as diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, and also renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, the management of other vascular disorders, such as migraine, peripheral vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and stroke, comprising administering a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition to a mammal in need thereof.

WO 03/059345 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32219A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 00415	International filing date (day/month/year) 16/01/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/01/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

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



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

1. Basis of the report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



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



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

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

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

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



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

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING VALSARTAN AND NEP INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00415

57

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/41 A61K31/192 A61K31/216 A61P9/12 - A61P9/10
A61P13/12 A61P25/28 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 74348 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO ;WOLF ROBERT A (US); CHANG PAUL I (US); RE) 11 October 2001 (2001-10-11) page 1, line 9,10 page 14, line 8; claims 1,3 page 8, line 6 page 12, line 1,2 ---	1,4-6
Y	US 5 217 996 A (KSANDER GARY) 8 June 1993 (1993-06-08) cited in the application claims 5,6 ---	1-12
X	EP 0 498 361 A (SCHERING CORP) 12 August 1992 (1992-08-12) claims 1,2,4,5,9 column 14, line 41-54 ---	1-8
Y	---	1-12
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 2003

Date of mailing of the international search report

20/05/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00415

56

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 726 072 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 14 August 1996 (1996-08-14) claim 1; examples 1,2 ---	1-8
P,X	WO 02 092622 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); FINK CYNTHIA ANNE) 21 November 2002 (2002-11-21) page 23, line 14 page 1, paragraphs 1-3 claims 1,12 ---	1,5,6
P,X	WO 02 06253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;MARTI ERWIN (CH); NOVARTIS AG (CH);) 24 January 2002 (2002-01-24) claims 1,12 See page 36, ACE/NEP inhibitor -----	1,5,6

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1,2, 5, 7, relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the NEP inhibitors having the formula II as disclosed in the description at page 3, and the ones disclosed in claim 3, 8-12.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/00415

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

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

1.

☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 6-8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2.

☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3.

☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.

☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2.

☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.

☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.

☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00415

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0174348	A	11-10-2001	AU	8728901 A	15-10-2001
			EP	1267855 A2	02-01-2003
			WO	0174348 A2	11-10-2001
			US	2002004500 A1	10-01-2002
US 5217996	A	08-06-1993	AU	666902 B2	29-02-1996
			AU	3184293 A	29-07-1993
			CA	2087652 A1	23-07-1993
			EP	0555175 A1	11-08-1993
			FI	930195 A	23-07-1993
			HU	63376 A2	30-08-1993
			JP	5310664 A	22-11-1993
			MX	9300310 A1	01-07-1993
			NO	930193 A	23-07-1993
			NZ	245716 A	26-07-1995
			US	5354892 A	11-10-1994
			ZA	9300421 A	22-07-1993
EP 0498361	A	12-08-1992	AU	1256692 A	07-09-1992
			EP	0498361 A2	12-08-1992
			IE	920375 A1	12-08-1992
			WO	9213564 A1	20-08-1992
EP 0726072	A	14-08-1996	AU	4339896 A	15-08-1996
			CA	2168066 A1	09-08-1996
			EP	0726072 A2	14-08-1996
			JP	8245385 A	24-09-1996
WO 02092622	A	21-11-2002	WO	02092622 A2	21-11-2002
			US	2002183260 A1	05-12-2002
WO 0206253	A	24-01-2002	AU	8967201 A	30-01-2002
			WO	0206253 A1	24-01-2002
			NO	20030232 A	17-01-2003

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

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

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

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32219A/USN	
International application No. PCT/EP 03/00415	International filing date (day/month/year) 16 January 2003 (16.01.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 17 January 2002 (17.01.02)	
Title of invention PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING VALSARTAN AND NEP INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) WEBB, Randy Lee 17 Honeyman Drive Flemington, NJ 08822 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

KSANDER, Gary Michael
342 Woolf Road
Milford, NJ 08848
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

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

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

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

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

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

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Request for detailed prelim. examin. |

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

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

In the name of the applicants
The representative



17.07.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

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

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.**For International Bureau use only**

Demand received from IPEA on:



Dirk Hillebrand
Patent Attorney, Group Head

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 31 99
Fax: +41 61 322 75 32

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32

To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

July 17, 2003

Your Ref:

Our Ref:

DH

International Application PCT/EP03/00415 - Our Case 4-32219A

(Request for a detailed preliminary examination)

Ladies and Gentlemen

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001, concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination (second written opinion) of the above-identified application according to Section II, point 7 of the Notice of the President.

Yours very truly

In the name of Novartis AG


Dirk Hillebrand

European Patent Attorney,
Professional Representative for the Applicant
GA No. 36671

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32219AUSN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/EP 03/00415	International filing date (day/month/year) 16.01.2003	Priority date (day/month/year) 17.01.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/41		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 18.07.2003	Date of completion of this report 26.03.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Veronese, A Telephone No. +49 89 2399-7824 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/EP 03/00415****I. Basis of the report**

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

Description, Pages

1-21 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/00415**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 6,8 (IA)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 6,8 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☒ the claims, or said claims Nos. 1,2, 5, 7 (partial) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,2, 5, 7 (partial)
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

☐	Novelty (N)	Yes: Claims	2-4,7-12
		No: Claims	1,5,6 NO
	Inventive step (IS)	Yes: Claims	
		No: Claims	1-12 NO
	Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
		No: Claims	1-5,9-12 Yes

2. Citations and explanations

see separate sheet

SECTION III

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

The present opinion is based on a partial search report (see form 210 annexed to the search report). For this reason, this opinion only covers the subject matter which has actually been searched, e.g. subject matter related to NEP inhibitors having the formula II disclosed at page 3, and compounds disclosed in claims 3, 7-12.

Furthermore, claims 6-8 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT). However, although not required under the provisions of the PCT, an opinion will be given with respect to novelty and inventive step.

SECTION V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents; unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the Search Report.

D1: WO 01 74348 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO ;WOLF ROBERT A (US); CHANG PAUL I (US); RE) 11 October 2001 (2001-10-11)

D2: US-A-5 217 996 (KSANDER GARY) 8 June 1993 (1993-06-08) cited in the application

D3: EP-A-0 498 361 (SCHERING CORP) 12 August 1992 (1992-08-12)

D4: EP-A-0 726 072 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 14 August 1996 (1996-08-14)

NOVELTY

D1 (see page 1, line 10, 17 and page 2, line 6; page 8, line 6; page 14, line 8) discloses pharmaceutical compositions comprising omapatrilat and gemopatrilat (which are NEP inhibitors) and an antihypertensive agent. Valsartan is mentioned among the preferred antihypertensive agents. These compositions are used for the treatment of hypertension (systolic hypertension). In view of this prior art, the subject matter of claims 1, 5, 6 may not be considered novel in the sense of Art.33(2) PCT.

INVENTIVE STEP

Combinations of NEP inhibitor and AT-1 inhibitors and their use for the treatment of hypertension and renal disorders are well known in the prior art:

D3 and D4 disclose pharmaceutical compositions comprising NEP inhibitors (preferred are the same NEP inhibitors of the present application) and an AT-1 inhibitor (here called angiotensine inhibitor). These compositions are used to treat the same diseases treated in the present invention (hypertension, renal disorders). The present application differs from D3 and D4 only in that the specific AT-1 inhibitor valsartan, which is not mentioned in D3 and D4 has been selected.

- D1 (see above) discloses combinations of the AT-1 inhibitor valsartan and NEP inhibitors. Claims 2, 3, 7-12 differ in that some particular NEP inhibitors not mentioned in the prior art have been selected.

In view of the prior art, the problem underlying the present application is the provisions of alternative compositions for the treatment of hypertension, renal diseases and other related diseases.

The inventors propose here specific combinations prepared combining known NEP inhibitors, and valsartan, an already known AT-1 antagonist.

- Since the association of these two classes of compounds is already well known in the prior art, for a skilled person, confronted with the problem of providing a new alternative composition, it would be obvious to test new combinations obtained selecting NEP inhibitors and AT-1 inhibitors. Only performing routine test to identify active combinations, he would prepare compositions according to the present invention.

Even if novelty can be acknowledged, in the absence of any new surprising \ unexpected technical effect, the subject matter of claims 1-8 can not be considered to involve an inventive step.

Also, for the same reason, the preparation of the salt of the already known compounds disclosed in claims 9-12 may not be considered to involve an inventive step in the sense of Art.33(3) PCT.

INDUSTRIAL APPLICATION

For the assessment of the present claims 6-8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims directed to the use of a compound in a medical treatment, but may allow, however, claims directed to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

May 18, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4 -32219A/USN
International Application No. PCT/EP 03/00415

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

KSANDER, Gary Michael
new address: 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, USA

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year) 07 June 2004 (07.06.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-32219A/USN	
International application No. PCT/EP2003/000415	International filing date (day/month/year) 16 January 2003 (16.01.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address KSANDER, Gary, Michael 342 Woolf Road Milford, NJ 08848 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address KSANDER, Gary, Michael 37 The Flume Amherst New Hampshire 03031 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Silvie STENDER Telephone No. (41-22) 338 8926
--	--

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 ()

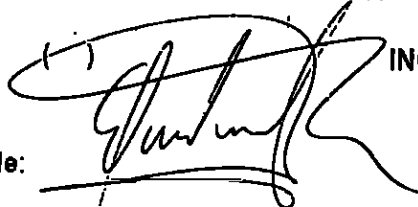
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

Sup. INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04076723 00000000

Folios: 74

Fecha (AMD): 2004-08-06 16:27:19

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PROTOCOLO 17398

Fecha 02/09/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

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

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion : 04-76723 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada
NOVARTIS AG

Oficio N°
00433

ASUNTO:	Radicación N°	04-76723
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00415
	Fecha inicio fase nacional	18/08/2004
	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, 18 de Set. 2004.