



No. 04-076723- -00006-0000

Fecha 2008-06-06 16:02:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 51

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2696/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-076723
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliadas en Basilea, Suiza, solicitantes de la patente de la referencia, me permito dar respuesta al oficio N° 3520, correspondiente al concepto técnico 332, y manifestar lo siguiente:

1. Modificación de la Solicitud

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial el capítulo reivindicatorio en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1. Se eliminaron las reivindicaciones 1, 2, 6 a 10.
- 1.2. La nueva reivindicación 1 se basa las antiguas reivindicaciones 1 y 3. Igualmente esto se encuentra soportado en las página 8 de la descripción
- 1.3. La nueva reivindicación 2 se basa las antigua reivindicación 3.
- 1.4. La nueva reivindicación 3 se basa las antigua reivindicación 4.
- 1.5. La nueva reivindicación 4 se basa las antiguas reivindicaciones 5 y 3.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían en ningún sentido la materia objeto de la presente solicitud y se encuentran debidamente sustentadas por la descripción.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-43.869 con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

- 2.1. Ese despacho indica que los estudios presentados no permiten establecer que la combinación reivindicada posea un efecto sobre todas las patologías mencionadas en los folios 5 y 18. En consecuencia, la descripción no es clara a la luz de lo establecido en el artículo 28 literal c).

Con todo respeto hacemos énfasis en el hecho que la normatividad andina de ninguna manera impone al solicitante la obligación de incluir dentro del contenido de la descripción un ejemplo para demostrar cada uno de los efectos de la invención, como pretende exigir el examinador.

La norma es clara en indicar los requisitos de la descripción en el artículo 28, en el cual se establece que *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a. el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b. la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c. una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d. una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e. una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*

- f. *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.*"

Como el examinador podrá corroborar, dicho artículo no precisa que deban incluirse datos experimentales de cada uno de los efectos observados o indicados en la solicitud.

Si ese despacho se refiere al literal c) de dicho artículo, es claro que la descripción de esta solicitud cumple con el requisito de claridad toda vez permite la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior, cuando en la página 4 indica: *"La naturaleza de las enfermedades vasculares hipertensivas es 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 necesidad para una terapia de combinación más eficaz que tiene menos efectos laterales nocivos."*

Basándonos en la información anterior es claro que la presente solicitud cumple con indicar el problema existente en el estado de la técnica y todos los requisitos exigidos para una descripción.

En la misma página se establece: *"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) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en presencia de un portador farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas que las comprenden."* La página 5 señala la fórmula del valsartan y establece un listado de los inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) de la presente invención. La página 11 hace alusión directa a éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Considerando lo expuesto en el párrafo anterior es evidente que la solución aportada por la invención también se encuentra definida en la solicitud.

Finalmente, los folios 12 a 14 exponen las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior en los siguientes términos:

"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 administra un"

inhibidor de vasopeptidasa 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 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 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 combinadas 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, esencia, 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.

Teniendo en cuenta la información citada es claro que la totalidad de las disposiciones del literal c) del artículo 28 han sido cubiertas en la presente solicitud. Por tanto, la descripción es clara.

2.2. El examinador considera que la descripción no es clara pues se reivindica un extenso número de posibles combinaciones pero solo se aporta la evaluación analítica para una combinación específica.

El solicitante ha limitado el alcance de la invención a la combinación cuyos resultados son presentados en la solicitud.

No obstante, respetuosamente hacemos un llamado al señor examinador para subrayar que el único artículo que hace alusión al contenido de los ejemplos es el artículo 28 en el literal e) que establece que la descripción debe contener: *“una descripción de la **mejor manera** conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, **utilizando ejemplos** y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,...*”. De lo anterior es claro que los ejemplos sólo deben hacer mención de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar la invención. De ninguna manera, dicho artículo indica que se deban presentar análisis y estudios para cada una de las posibilidades reivindicadas. Siendo así, la exigencia del examinador es claramente una incorrecta interpretación del artículo 28, que resulta una exigencia más allá de lo que exige la norma y en la violación de los derechos del solicitante pues se le requiere adicionar información que no es obligatoria según las disposiciones de la normativa Andina y se le indica limitar el alcance de las reivindicaciones a los ejemplos lo cual es contrario al artículo 51 de la Decisión 486 que indica que **el alcance de la invención estará dado en las reivindicaciones y no en los ejemplos** como pretende el señor examinador.

2.3. Ese despacho también cuestiona la claridad de algunas reivindicaciones.

Las reivindicaciones cuestionadas han sido eliminadas y las nuevas reivindicaciones 1 a 4 son claras toda vez que permiten delimitar de manera precisa el objeto de la invención y sus características novedosas.

3. Excepciones a la patentabilidad

Las reivindicaciones 6 a 8 del capítulo original han sido eliminadas.

4. Novedad

De acuerdo con las modificaciones realizadas, el documento D1 no afecta la novedad de la invención, toda vez que divulga una composición farmacéutica que comprende omapatrilat o gemopatrilat, que son inhibidores de NEP (endopeptidasa neutra) diferentes reclamados en las nuevas reivindicaciones y valsartan.

Por su parte, D2 describe el compuesto N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico e indica que dentro del alcance de la invención están los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, los cuales se usan para la preparación de una composición farmacéutica. El documento D2 no reporta una composición donde dicho compuesto sea combinado con valsartan. Por lo tanto, la composición farmacéutica del nuevo capítulo reivindicatorio no había sido ni enseñada ni sugerida por el documento en comento.

Considerando la información anterior, ni la información reportada en D1 ni la contenida en D2 evidencian o sugieren una combinación de valsartan con éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, la presente invención no había sido anticipada por la divulgación de los documentos citados.

5. Nivel Inventivo.

Como se mencionó anteriormente, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende omapatrilat o gemopatrilat y valsartan.

Siendo así, la diferencia entre la invención reivindicada es que en lugar de omapatrilat o gemopatrilat se reivindica una composición cuyos inhibidores de NEP (endopeptidasa neutra) son diferente. En opinión del examinador dicha diferencia no es inventiva pues una persona versada en la técnica habría reemplazado un inhibidor de NEP por otro.

Sin embargo, el solicitante ha logrado establecer específicamente que la composición que acá se divulga presenta un efecto sinérgico mejorado que no habría sido de ninguna manera previsto o derivado a partir de una composición que no contiene el compuesto activo éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como es la composición reportada en D1.

Dicha obviedad resulta menos posible a partir de D2 que reporta únicamente la existencia del compuesto éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero no lo mezcla con ningún otro ingrediente activo sino que lo utiliza de manera individual. Precisamente, la monoterapia de la solicitud

D2 es la que se supera ampliamente con la terapia combinada de la presente invención.

Para una mejor ilustración de los efectos inesperados logrados con la combinación de la invención anexamos la declaración del Dr Randy Webb, quien es uno de los inventores de la presente solicitud. Una copia de esta declaración, en el idioma original y su versión en español es anexada a este memorial.

Como el examinador podrá corroborar en las páginas de la declaración, la composición de la presente invención tiene un efecto sinérgico, inesperado y sorprendente sobre el tratamiento de la hipertensión cuando se compara con la monoterapia. A partir de los resultados obtenidos en el modelo con ratas sensibles a la sal Dahl y en el modelo con ratas macho espontáneamente hipertensas propensas a ataque (SHRsp), es evidente que la composición de la presente invención sorpresivamente reduce la presión sanguínea más que lo que se esperaría a partir de la monoterapia de un inhibidor NEP específico y valsartan individualmente.

Llamamos la atención del examinador sobre los resultados de la tabla 14 y los tres resultados en la tabla 15, donde se muestra la mejora actual en la disminución de la presión sanguínea para la terapia de combinación y se compara con el mejoramiento esperado (Este último basado en los valores obtenidos a partir de la respectiva monoterapia).

Aunque la composición de la invención no mostró sinergia en el modelo de rata espontáneamente hipertensas (SHR), la Declaración del Dr Webb suministra una explicación suficiente del por qué en este caso y dicho modelo no son los apropiados para esta composición (Ver ítem 16 de la declaración). Además y más importante, es que a la luz de los resultados de estos modelos, la declaración del Dr Webb avala que el resultado total de los efectos de la composición de la presente invención sobre la reducción de la presión sanguínea es aún sinérgica, inesperada y sorprendente.

En conclusión, la composición que aquí se reivindica tiene nivel inventivo toda vez que los resultados sinérgicos de la combinación de valsarta con éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no podrían predecirse a partir de una solicitud que contiene otros inhibidores de NEP, como es el documento D1. Además, tiene nivel inventivo ya que los datos suministrados en la Declaración del Dr Webb muestran claramente la superioridad de la terapia combinada sobre la monoterapia, que serían los resultados que se obtienen con D2.

Curriculum Vitae

Randy L. Webb

Novartis Institutes for BioMedical Research
Cardiovascular Research
One Health Plaza, Building 437, Room 4331
Tel. No. (862) 778-0451 FAX: (973) 781-8492
Email: randy.webb@novartis.com

Residencia

17 Honeyman Drive
Flemington, New Jersey 08822
Tel. No. (908)806-6032

Educación

Rutgers University, New Brunswick, NJ, **B.S. Biology** - 1976

Fairleigh Dickinson University, Teaneck, NJ, **M.S. Physiology** - 1979

University of Iowa, Iowa City, Iowa, **Ph.D. Pharmacology** - 1984

NIH Predoctoral Trainee - University of Iowa, 1979-1983

NRSA Postdoctoral Fellowship - Medical College of Wisconsin, 1984

Nombramientos y Honores

Co-presidente - ANF: Metabolism and Receptors, FASEB, Las Vegas, NV, Mayo, 1988.

Junta asesora científica y presidente de sesión - Cuarta Conferencia Internacional sobre Endotelina Londres, Inglaterra, Abril 23-26, 1995.

Comité de revision par de investigación, American Heart Association, Socio de New Jersey y revisor Grupo 3 del Consorcio de socios del noreste), 1997-2001.

Experto en la disciplina y miembro del Consejo Científico de Novartis sobre Farmacología (1999)

El consejo Internacional en la Investigación en Novartis consiste de 16 miembros con reuniones trimestrales (Basilea), revisa políticas de investigación, establece lineamientos para los esfuerzos de investigación a través de las disciplinas, organiza talleres, prepara documentos de posición, etc

Miembro del Consejo Global CV de Novartis (2001-2004)

Representante CV de Investigación y servicio en un panel con 7 expertos internacionales CV para proporcionar retro-alimentación a Novartis sobre tendencias, controversias, oportunidades para optimizar los productos actuales y hacer recomendaciones en cuanto a estrategias del portafolio CV.

Miembro de la junta de franquicia Metabólica/Cardiovascular de Novartis (2002-2004)

El equipo de gerencia incluye miembros de investigación, desarrollo clínico, desarrollo de mercadeo y negocios, y licencias. Los miembros de la junta revisan sobre una base mensual todos los Metab/ programas CV/productos en franquicia para adaptar y el desarrollo y las estrategias comerciales y asegurar el lineamiento en el portafolio de Novartis. Evalúa oportunidades en licencias y adquisiciones.

Inventor- Patente U.S., 6,204,281 (2001)

Inventor - Patent e U.S., 6,395,728 (2002)

Experiencia Laboral

- 2003-presente Director Ejecutivo, Investigación Cardiovascular, Novartis institutes for BioMedical Research
- 2002-2003 Director Ejecutivo, Farmacología de enfermedad cardiovascular, Enfermedades Cardiovasculares y metabólicas, Novartis Pharma.
- 2000-2001 Becario Principal, Novartis Pharma.
- 1997-1999 Becario Senior, Novartis Pharma.
- 1995-1996 Becario I Senior de investigación, Ciba Pharma.
- 1991-1994 Grupo de Científicos, Ciba Geigy Pharma.
- 1988-1990 Científico Senior de investigación, Ciba Geigy Pharma.
- 1984-1987 Científico Senior, Ciba Geigy Pharma., Summit, NJ
- 1976-1979 Farmacólogo, Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc., Somerville, NJ

Calidad de miembro en Equipos

- 2000-2001 Equipo Del proyecto de Investigación Representativa - Diovan International
Funciones/Responsabilidades – Coordinar todos los estudios pre-clínicos (De Investigadores Externos/Internos), revisar y hacer la crítica a los aspectos científicos y alinear con las estrategias IFF para para el manejo del ciclo de vida de producto, buscar soporte financiero de colaboradores externos, representar la Investigación en todos los aspectos pertinentes al producto, asistir mensualmente las reuniones del equipo, conferencias varias con investigadores, servir como consultor científico al equipo de Diovan Brand y preparar/presentar conferencias para el Simposio Científico Internacional de Novartis.
- 1998 Investigación Representativa Diovan Miembro del Equipo de Manejo de ciclo de vida, Cardioprotección en tareas de esfuerzo
- 1997 Miembro del equipo de proyecto internacional, Miembro del equipo clínico Internacional (CGP 60536B, inhibidor de renina) y coordinador de investigación Pre-clínica
- 1993-1995 Miembro del equipo del proyecto Valsartan (Antagonista de la Angiotensina II)
- 1989-1993 Miembro del equipo de Proyecto, coordinador de investigación pre-clínica -Benazepril/Amlodipine (LOTREL™)

Habilidades de Liderazgo

- 2004- Director General del programa integrado (FIP) para hipertensión
- Funciones/Responsabilidades – supervisión de todos los proyectos de hipertensión, incluyendo estructuración del proyecto/estrategia del programa, revisión del avance asignación de recursos, priorización de proyecto. También, responsable de coordinar el avance del los compuestos hasta la entrada de los compuestos a la fase 1.
- 2000 Lider del Equipo de Programa - VPI
Funciones/ Responsabilidades - supervisar el equipo multi-disciplinario que consiste de aproximadamente 20 miembros (química, farmacología, farmacocinética, biología celular; miveles MDs, PhDs, MS, BS), identificar, evaluar y recomendar compuestos para posteriores desarrollos.
- 1999- Lider del equipo de Indicación de Cardioprotección/CHF/Hipertensión Team
Funciones/Responsabilidades –Miembros del equipo de investigacion 6 PhD, revisar todas las oportunidades de licencia relacionadas con la cardio-protección (hipertensión, post-MI, CHF, isquemia/reperfusión), hacer recomendaciones a la Junta del área terapéutica de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, proponer nuevos objetivos/mecanismos para nuevos programas en el área terapéutica
- 1995-1996 Presidente, Comié de Lineamientos de Estrategias Internacionales (Enfermedad Renal)
Funciones/Responsabilidades –tarear de esfuerzo 9 miembros consistentes de MDs y PhDs de clínica, DRA, Mercadeo, Investigación + 2 consultores externos (nefrólogos), preparación de propuestas estratégicas/documentación para la iniciación de programas terapéuticos en enfermedad renal y presentarlos al Dirfector General de la division farmacéutica.
- 1991 -1995 Co-Lider – Antagonistas de los receptors del endotelio
- 1988-1991 Co-Lider - Adenosina
- 1986-1988 Delegado Lider del proyecto - Adenosina

Habilidades organizacionales

Organizador y presidente de la reunion de la Junta Consultora Internacional Renal, Diciembre, 1995, San Diego, CA.

Taller Ciba de un día consistente de 8 lideres de opinion internacional sobre enfermedad renal; Incorporar recomendaciones para nuevos objetivos, aproximaciones de investigacion, etc., en propuestas estratégicas renales para la Gerencia Senior de Ciba.

Organizador y Presidente del Taller Internacional de Novartis sobre Hipertensión - Marzo 20-21, 2000

Taller de dos días con participantes de varias funciones de línea y 5 consultores internacionales que consistió de una serie de seminarios y discusiones en mesa redonda que cubrieron todos los aspectos de la investigación en hipertension. Se preparó un informe final con recomendaciones y conclusiones específicas que se presentó a la Gerencia en la revision del portafolio anual.

Preparación IND/NDA/IB

Ismelin (guanetidina) - "orphan IND" Sección 6A/IND

CGS 14831 (benazeprilat, inhibidor ACE) Sección 6A/IND

Lotensin HCT™ (Benazepril/Hidrochlorothiazida) Presentación NDA

Responsable del Compuesto Lotensin™ (Benazepril) –Biología - 1989-
presente,

Resumen Base de Aprobación, 1990

LOTREL™ (Benazepril/Amlodipino) – Presentación NDA (1993); Resumen base de aprobación (1994); Reunión de la Junta consultora FDA, invitado, Campus NIH Junio, 1994; Catálogo de Investigadores, Junio, 2003.

Diovan™(Valsartan) - Presentación NDA Hipertensión, Diciembre, 1995.

Diovan-HCT™ (Valsartan/Hidrochlorotiazida) - Presentación NDA Hipertensión, Marzo 1997

Diovan™ (Valsartan) - Presentación sNDA Falla cardíaca (Informe pre-clínico) y expediente europeo para presentación de Falla cardíaca (Informe exoerto pre-clínico), Abril 2001, Reunión del comité consultor cardio-renal FDA, participante asignado de Novartis, Octubre 11, 2001, Edición 13 del catálogo de investigadores 13, Mayo, 2001.

Diovan™ - valsartan/simvastatina resumen pre-clínico de Diovan IND radicado
Septiembre, 2001.

Participante Invitado en Conferencias/Conferencista

1. Neural Control of the Circulation, FASEB Summer Conference, Saxtons River, VT, July 1982.
2. Vasopressin Conference, Aspen, Colorado, August 1984.
3. Cardiovascular Residency Program, Georgetown University Medical School, April 27-29, 1987.
4. "Identification of adenosine A2-selective agonists: Novel antihypertensive agents?" Ciba Geigy Ltd., Basel, Switzerland, June 27, 1991.
5. "Highly selective adenosine A2 agonists: Cardiovascular actions during acute and chronic administration." Presentado a Purines '92, University of Milan, Milán, Italy, June 21-24, 1992.

20. DIOVAN® "New basic science initiatives with the angiotensin II antagonist, valsartan", Heart Failure Investigators Meeting, Prague, The Czech Republic, December 2-3, 2000.
21. DIOVAN® "New Basic Science Initiatives with the Angiotensin II Antagonist, Valsartan", International Symposium "Selective Angiotensin Receptor Blockade: Treatment Strategies along the Cardiovascular Continuum", May 12-13, 2001, Paris, France (1000 participants from 45 countries).
22. DIOVAN® "Update of Preclinical Results with Diovan", ARB/RAS Vascular Advisory Meeting, New York City, December 14-16, 2001.
23. "Preclinical results with the new renin inhibitor, aliskiren", Aliskiren Advisory Board Meeting, Zurich, Switzerland, March 4, 2002.
24. Aliskiren Advisory Board Meeting, New York City, NY, September 23, 2002.
25. Aliskiren Nephrology Advisory Board Meeting and Aliskiren Global Advisory Board Meeting, Boston, MA, April 2-3, 2004. "Preclinical evidence of efficacy and safety",
26. Diovan Lifecycle Planning Meeting, New Orleans, LA, November 10, 2004. "Development Candidates for Hypertension - Preclinical Review".
27. Novartis Metabolic Syndrome Advisory Board Meeting. London, UK, February 28-March 2, 2005.
28. Panelista em el 4th Annual Waterbury Forum, "State of the Heart: The Future of Cardiac Care in Connecticut", Post University, Waterbury, CT, April 14, 2005.
29. ARB/RAS Vascular Advisory Board: International Summit, Budapest, Hungary, May 20-21, 2005. "ARB/NEPI Combination Development", "Aliskiren: Preclinical Overview and Development Plan" and "Is Aldosterone a Target for Improving Intervention?".

Miembro de Sociedades

Physiological Society of Philadelphia, 1986-1993.

The American Society of Hypertension, 1988 –

The New York Academy of Sciences, 1989 –

ASPET, 1993 –

Council for High Blood Pressure Research, 1998 -

Experiencia Docente

Advanced Cardiovascular Pharmacology: Drug Development, New York Medical College, Valhalla, NY
Semestre otoño 1994,1996; Therapeutic Potential of the Endothelin System
Semestre otoño 2002; ACE/NEP Inhibitors

Semestre primavera 2005, Class #1088; The Discovery and Development of Rennin Inhibitors

Evaluador en Revistas Científicas

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
Hypertension - 1996,1997, 1998
Cardiovascular Drug Reviews
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology- 1996
American Journal of Physiology: Heart and Circulatory- 1997, 1998
Life Sciences-1998

Actividades extra-curriculares

Juez (Capitan de equipo - Health and Medicine) - New Jersey Regional Science Fair (High School Competition) - March 14-15,1997 Morris County Community College; March 12-13, 1999, Morris County Community College, NJ.

Responsabilid de Supervisor

Director ejecutivo (2002) Farmacología CV - supervisión de 5 científicos Ph.D. and 14 científicos BS/MS ; informes de laboratorio directos – 1 científico MS.

Líder de Grupo (1991-1994) Unidad CV de Farmacología - supervisión of científicos 3 Ph.D., 1 MD and 6 BS/MS.

Practicante Post-doctoral , Michelle Bazil, 1990-1992.

Publicaciones

Manuscritos

1. K.H. Berecek, K.W. Barron, R.L. Webb and M.J. Brody. Vasopressin central nervous system interactions in the development of DOCA hypertension. Hypertension 4(Suppl. II):II131-II137, 1982.
2. K.H. Berecek, K.W. Barron, R.L. Webb and M,J, Brody. Relationship between

vasopressin and the anteroventral third ventricle region in deoxycorticosterone/salt hypertension. (Brattleboro Rat Model). Ann. New York Acad. Sci. 394: 392-397, 1982.

3. K.H. Berecek, K.W. barron, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Vasopressin projections and central control of cardiovascular function. (Brattleboro Rat Model). Ann. New York Acad. Sci. 394: 729-734, 1982.
4. K.H. Berecek, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Evidence for a central role for vasopressin in cardiovascular regulation. Am. J. Physiol. 244: H852- H859, 1983.
5. S.P. Americ, S.A. Chow, R.K. Bhatnagar, **R.L. Webb**, L.J. Fisher and J.P. Long. Evidence that central dopamine receptors modulate sympathetic neuronal activity to the adreanl medulla to alter glucoregulatory mechanisms. Neuropharmacology 23:137-147, 1984.
6. M.J. Brody, **R.L. Webb**, M.L. Mangiapane, J.P. Porter, A.C. Bonham and A.J. Trapani. Comparative central and peripheral antihypertensive mechanisms of urapidil and prazosin. Am. J. Med. 77(4A): 74-80, 1984.
7. J.P. Porter, A.C. Bonham, M.L. Mangiapane, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Central and peripheral cardiovascular effects of indoramin in conscious rats. Eur. J. Pharmacol. 109: 9-17, 1985.
8. A.W. Cowley, Jr., J.F. Liard, M.M. Skelton, E.W. Quillen, Jr., J.W. Osborn. Jr. and **R.L. Webb**. Vasopressin-neural interactions in the control of cardiovascular function. In: *Vasopressin*, ed. by R.W. Schrier. Raven Press, New York, 1985, pp. 1-10.
9. R.W. Lappe, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Selective destruction of renal afferent versus efferent nerves in rat. Am. J. Physiol. 249: R634-R637, 1985.
10. **R.L. Webb**, R. Della Puca, J. Manniello, R.D. Robson, M.B. Zimmerman and R.D. Ghai, Dopaminergic mediation of the diuretic and natriuretic effects of ANF in the rat. Life Sci. 38: 2319-2327, 1986.
11. **R.L. Webb**, G.R. Ghai, B.W. Barclay, R.D. Ghai and M.B. Zimmerman. A comparison of the vasorelaxant and hemodynamic properties of synthetic atriopeptins. In: *Biologically Active Afrial Peptides*, ASH Symposium Series, -ed. by J. Laragh, Raven Press, New York, 1987, pp. 335-338.
12. **R.L. Webb**, J.W. Osborn, Jr. and A.W. Cowley, Jr. Cardiovascular actions of vasopressin: baroreflex modulation in the conscious rat, Am. J. Physiol. 251: H1244-H1251, 1986.
13. **R.L. Webb** and M.J. Brody. Functional identification of the central projections of afferent renal nerves. Clin. Exp. Hyperten. (Theory and Practice), A9 (Suppl,

- 1): 47-57, 1987,
14. E.F. Smith, III, J.W. Egan, F.R. Goodman, M.B. Zimmerman, **R.L. Webb** and L.G.T. Ribeiro. Effects of two non-sulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitors, CGS 14831 and CGS 16617, on myocardial damage and left ventricular hypertrophy following coronary artery occlusion in the rat. *Pharmacology*, 37: 254-263, 1988.
 15. L.P. Wennogle, R.D. Ghai, C. McMartin, **R.L. Webb**, M. Erion, J. Gilligan, H.H. Oei and M.B. Zimmerman. Multiple mechanisms mediate disappearance of ANF from the vascular compartment in the rat. In: *Biological and Molecular Aspects of Atrial Factors*, ed. by P. Needleman. Alan R. Liss, Inc., New York, 1988, pp. 13-27.
 16. **R.L. Webb**, G.D. Yasay, Jr., C. McMartin, R.B. McNeal, Jr. and M.B. Zimmerman. Degradación of atrial natriuretic peptide: pharmacologic effects of endoprotease 24.11 inhibition. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14: 285-293, 1989.
 17. A J. Hutchison, **R.L. Webb**, H.H. Oei, G.R. Ghai, M.B. Zimmerman and M. Williams. CGS 21680C, an A₂-selective adenosine receptor agonist with preferential hypotensive activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 47-55, 1989.
 18. M. Williams, **R.L. Webb**, H.H. Oei, M.F. Jarvis, G.R. Ghai and A.J. Hutchison. Adenosine receptor ligands as therapeutic entities: molecular specificity in relation to functional and therapeutic activity. In: *Adenosine Receptors in the Nervous System*, ed. by J.A. Ribeiro, Taylor and Francis, 1989, Symposium Proceedings, Algarve, Portugal.
 19. A.J. Hutchison, M. Williams, **R.L. Webb**, H.H. Oei and M.F. Jarvis. The design of a series of highly A₂-selective adenosine agonists. *Proceedings of the Purine Nucleoside and Nucleotide Meeting*, Rocville, MD. SEot. 1989.
 20. A.J. Hutchison, R. de Jesús, R. Yokoyama, H.H. Oei, G.R. Ghai, **R.L. Webb**, H.C. Zoganas, G.A. Stone and M.F. Jarvis 2- (Arylalkylamino)adenosine-5'-uronamides: a new class of highly selective adenosine A₂ receptor ligands. *J. Med. Chem.* 33:1919-1924, 1990.
 21. **R.L. Webb**, D. Miller, V. Traína and H. Gómez. Benazepril. *Cardiovasc. Drug Rcv.* 8(2):89-104, 1990,
 22. **R.L. Webb**, R.B. McNeal, Jr., B.W. Barclay and G.D. Yasay. Hemodynamic effects of adenosine agonists in the conscious spontaneously hypertensive rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 254(3): 1090-1099, 1990.
 23. R.D. Ghai, **R.L. Webb**, J.L. Sonnenberg, Y. Sakane and G.R. Ghai, The biological activity of atrial natriuretic factor cleaved by endoprotease 3.4.24.11. *J. Enzyme Inhib.* 4: 267-272, 1991.
 24. J .E. Francis, **R.L. Webb**, G.R. Ghai, A. J. Hutchison, M. Williams, M.A. Moskal,

- R. de Jesús, R. Yokoyama, N. Contardo, B.W. Barclay, R. Dotson, G.A. Stone and M.F. Jarvis. Highly selective adenosine A₂ agonists in a series of N-alkylated 2-aminoadenosines. *J. Med. Chem.* 34: 2570-2579, 1991.
25. **R.L. Webb**, B.W. Barclay and S.C. Graybill. Cardiovascular effects of adenosine A₂ agonists in the conscious spontaneously hypertensive rat: A comparative study of 3 structurally distinct ligands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 259(3): 1203-1212, 1991,
 26. M.F. Prescott, **R.L. Webb** and M.A. Reidy. The effect of angiotensin II, AT₁ subtype receptor blockade versus angiotensin converting enzyme inhibition on smooth muscle cell migration and proliferation *in vivo*. *Am. J. Pathol.* 139(6): 1291-1296, 1991.
 27. **R.L. Webb**, M.A. Sills, J.P. Chovan, J.L. Balwierczak and J.E. Francis. CGS 21680: A potent selective adenosine A₂ receptor agonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 10(1):26-53,1992.
 28. M.K. Bazil, R.W. Lappe and **R.L. Webb**. Pharmacologic characterization of an endothelin_A (ET_A) receptor antagonist in conscious rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20: 940-948, 1992.
 29. M.K. Bazil and **R.L. Webb**. Hemodynamic effects of amlodipine and benazeprilat in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 21:405-411,1993.
 30. S.S. Shetty, T. Okada, **R.L. Webb**, D. Del Grande and R.W. Lappe. Functionally distinct endothelin B receptors in vascular endothelium and smooth muscle, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 191(2): 459-464,1993.
 31. R.W. Olson, **R.L. Webb**, J. Mathis, R. Dotson and D.S. Cohen. Beneficial effects of combined thromboxane synthase inhibition and receptor blockade with CGS 22652 in a canine model of coronary thrombosis. *Eur. J. Pharmacol.* 236(1): 75-87, 1993.
 32. M.K. Bazil, C. Krulan and **R.L. Webb**. Telemetric monitoring of cardiovascular parameters in conscious spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22: 897-905,1993.
 33. **R.L. Webb**, M.A. Sills, J.P. Chovan, J.V. Peppard and J.E. Francis. Development of tolerance to the antihypertensive effects of highly selective adenosine A₂ agonists upon chronic administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267(1): 287-295, 1993.
 34. B. Mugrage, J. Moliterni, L. Robinson, **R.L. Webb**, S.S. Shetty, K.E. Lipson, M.H. Chin, R. Neale and C. Cioffi. CGS 27830, a potent nonpeptide endothelin receptor antagonist. *Bioorgan. Med. Chem. Letters*, 13(10): 2099-2104,1993,

35. S. Hu, H.S. Kim, R.W. Lappe and **R.L. Webb**. Coupling of endothelin receptors to ion channels in rat glomerular mesangial cells, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22(Suppl. 8): S149-S153, 1993.
36. A.F. James, Y. Urade, **R.L. Webb**, H. Karaki, Y. Fujitani, M. Takimoto, T. Okada, R.W. Lappe and M. Takai. IRL 1620, Succinyl-[Glu⁹,Ala¹¹¹⁵]-endothelin-1 (8-21), a highly specific agonist of the ET_B receptor. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 11(3): 253-270, 1993.
37. A.J. Trapani, M.E. Beil, D.T. Cote, S. DeLombaert, T.E. Gerlock, M.D. Erion, R.D. Ghai, M.F. Hopkins, J.V. Peppard, **R.L. Webb**, R.W. Lappe and M. Worcel. Pharmacologic profile of CGS 24128, a potent, long-acting inhibitor of neutral endopeptidase 24.11. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 23: 358-364, 1994.
38. S. DeLombaert, R.D. Ghai, A.Y. Jeng, A.J. Trapani and **R.L. Webb**. Pharmacological profile of a non-peptidic dual inhibitor of neutral endopeptidase 24.11 and endothelin converting enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 204(1): 407-412, 1994.
39. A.J. Trapani, J.F.M. Smits, X.J. Sun, **R.L. Webb** and E.T. Yau. CGS 24128: A long-acting inhibitor of neutral endopeptidase 24.24.11. *Cardiovasc. Drug Rev.* 12(4): 271-285, 1994.
40. **R.L. Webb**, A.E. Navarrete and G.M. Ksander. Effects of the ET_B-selective antagonist, IRL 2500 in conscious spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 26(Suppl. 3): S389-S392, 1995.
41. C.A. Fink, J.E. Carlson, P. A. McTaggart, Y. Qiao, **R.L. Webb**, R. Chatelain, A.Y. Jeng and A.J. Trapani, Mercaptoacyl dipeptides: Orally-active dual inhibitors of angiotensin I converting enzyme and neutral endopeptidase EC 2.4.24.11. *J. Med. Chem.* 39(16): 3158-3168, 1996.
42. **R.L. Webb**, S. Hu, M. A. Sills, M. K. Bazii, C. L. Cioffi, S. S. Shetty, R. W. Lappe and D. F. Rigel. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an endothelin inhibitor reveals novel K⁺ channel opening activity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 227(1): 176-181, 1996.
43. T. Yin, G. Sandhu, C.D. Wolfgang, A. Burrier, **R.L. Webb**, T. Hai and J. Whelan. Tissue-specific pattern of stress kinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney. *J. Biol. Chem.* 272(32): 19943-19950, 1997.
44. **R.L. Webb**, M. L. Abramson, M. E. Beil, L. M. Odoriko and R. E. Chatelain. Effects of the novel dual inhibitor of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme, CGS 30440, on blood pressure and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 30: 632-642, 1997.
45. **R.L. Webb**, A. E. Navarrete and S. Davis. Effects of valsartan and

hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and heart rate in conscious-telemetered spontaneously hypertensive rats (SHR). *Amer. J. Hipertensión*, 11:59-65, 1998.

46. **R.L. Webb**, A. E. Navarrete, S. Davis and M. deGasparo. Synergistic effects of combined converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure in conscious-telemetered spontaneously hypertensive rats (SHR). *J. Hypertension*, 16:843-852, 1998.
47. **R.L. Webb**, B. W. Barclay, A. E. Navarrete, N. J. Wosu and P. Sahota. Protective effects of valsartan and benazeprilat in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRsp). *Clin. Exp. Hypertens.*, 20(7):775-793, 1998.
48. H. De Silva, C. Cioffi, T. Yin, G. Sandhu, **R.L. Webb** and J. Whelan. Identification of a novel stress activated kinase in kidney and heart. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 250:647-652, 1998.
49. D.S. Cohén, C.A. Fink, A.J. Trapani, **R.L. Webb**, P.A. Zane and R.E. Chatelain. CGS 30440: A dual inhibitor of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 17(1): 16-38, 1999.
50. M.E. Cooper, **R.L. Webb** and Marc de Gasparo. Angiotensin receptor blockers and the kidney: Possible advantages over ACE inhibition. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 19(1):75-86, 2001.
51. G.M. Ksander, R. deJesus, A. Yuan, C. Fink, M. Moskal, E. Carlson, P. Kukkola, N. Bilci, E. Wallace, A. Neubert, D. Feldman, T. Mogelesky, K. Poirier, M. Jeune, R. Steele, J. Wasvary, Z. Stephan, E. Cahill, **R. Webb**, A. Navarrete, W. Lee, J. Gibson, N. Alexander, H. Sharif, and A. Hospattankar. Diaminoindanes as microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J. Med. Chem.*, 44:4677-4687, 2001.
52. **R.L. Webb** and M. de Gasparo. The role of the angiotensin II receptor blocker valsartan in heart failure. *Exper. Clin. Cardiol.* 6(4):215-221, 2001.
53. G.M. Ksander, S.S. Shetty, D. DelGrande, J. Balwierczak, C. Bruseo, P. Savage, R. deJesus, A. Yuan, **R.L. Webb** and A.Y. Jeng. Dipeptide sulfonamides as endothelin ET_A/ET_B receptor antagonists. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 80:464-469, 2002.
54. H.M. Siragy, M.A. El-Kersh, M. de Gasparo, **R.L. Webb** and R.M. Carey. Differences in AT₂ receptor stimulation between AT₁ receptor blockers valsartan and losartan quantified by renal interstitial cGMP. *J. Hypertension*, 20:1-7, 2002.
55. M. de Gasparo, P. Hess, M. Clozel, E. Persohn, D. Román, P.G. Germann, J.P. Clozel and **R.L. Webb**. Combination of low dose of valsartan and enalapril

- improves endothelial dysfunction and coronary reserve in L-NAME-treated spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 40:789-800, 2002.
56. H.M. Siragy, A. Awad, P. Abadir, **R.L. Webb**. The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor- α in diabetic rats. *Endocrinology*, 144(6):2229-2233, 2003.
 57. V.L. Serebruany, A.I. Malinin, D.R. Lowry, D.C. Sane, **R.L. Webb**, S.O. Gottlieb, C.M. O'Connor, C.H. Hennekens. Effects of Valsartan and Valeryl 4-Hydroxy Valsartan on Human Platelets: A Possible Additional Mechanism for Clinical Benefits. *J Cardiovasc. Pharmacol.*, May;43(5):677-684, 2004.
 58. H.M. Siragy, **R.L. Webb** and R.M. Carey. Renal NO production is decreased in diabetic rats and improved by ATI receptor blockade. *J. Hypertension*, 22:1571-1577, 2004.
 59. C. Hu, **R.L. Webb** and Arco Y. Jeng. Synergistic stimulation of aldosterone production in human adrenocortical carcinoma NCI-H295R cells by endothelin-1 and angiotensin II. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 43(Suppl. 1):, December, 2004.
 60. J.M. Wood, C.R. Schnell, F. Cumin, J. Menard and **R.L. Webb**. Aliskiren, a novel orally-effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* 23(2):417-426, 2005.
 61. A.S. Awad, **R.L. Webb**, R.M. Carey and H.M. Siragy. Increased renal production of angiotensin II and thromboxane B2 in conscious diabetic rats. *Amer. J. Hypertens.* 18(4 Pt 1):544-548, 2005.
 62. A. Fiebeler, J. Nussberger, E. Shagdarsuren, S. Rong, G. Ilfenhaus, N. Al-Saadi, R. Dechend, M. Wellner, S. Meiners, C. Maser-Gluth, A.Y. Jeng, **R.L. Webb**, F.C. Luft and D.N. Müller. An aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced end-organ damage. *Circulation*, 111:3087-3094, 2005.
 63. B. Pilz, E. Shagdarsuren, M. Wellner, A. Fiebeler, R. Dechend, P. Gratzke, S. Meiners, D.L. Feldman, **R.L. Webb**, I.M. Garrelds, A.H.J. Danser, F.C. Luft and D.N. Müller. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*, 46:1-7, 2005.
 64. M. Azizi, **R.L. Webb**, J. Nussberger and N.K. Hollenberg. Renin inhibition with aliskiren: Where are we now, and where are we going? *J. Hypertension*, 24:243-256, 2006.
 65. V. Mellin, B. DiMeglio, M. Isabelle, J. Favre, M. Vercauteren, V. Richard, C. Monteil, S. Renet, J.P. Henry, A.Y. Jeng, **R.L. Webb**, C. Thüillez and P. Mulder. Aldosterone Synthase Inhibition Improves Cardiovascular Function and Structure in Rats With Heart Failure: Involvement of AT₁/AT₂ Receptors and ACE/ACE-2.

Submitted to Circulation, March, 2006.

Capítulos de libros

1. A.W. Cowley, Jr., J.F. Liard, M.M. Skelton, E.W. Quillen, Jr., J.W. Osborn, Jr. and R.L. Webb. Vasopressin-neural interactions in the control of cardiovascular function. In: *Vasopressin*, ed. by R.W. Schrier. Raven Press, New York, 1985, pp. 1-10.
2. J.L. Stanton and R.L. Webb. Chapter Four, "Endogenous Vasoactive Peptides", pp. 1-57. In: *Burgers Medicinal Chemistry*, 6th edition, 2003.
3. R.L. Webb and S.S. Shetty. Pharmacology of the Angiotensin Receptor Blockers. In: *The Renin Angiotensin System*, ed. V. Dzau, The Medical Review Comp. Ltd, Tokyo, pp 213-220, 2003.

Resúmenes

1. K.H. Berecek, K.W. Barron, R.L. Webb and M.J. Brody. Vasopressin (VP) and the anteroventral third ventricle (AV3V) region in DOCA hypertension. *Fed. Proc.* 40:390, 1981.
2. R.L. Webb, M.M. Kneupfer and M.J. Brody. Central projections of afferent renal nerves. *Fed. Proc.* 40: 545, 1981.
3. R.L. Webb, A.K. Johnson and M.J. Brody. Role of parabrachial nucleus in the hemodynamic effects of renal afferent nerve stimulation (RANS). *Fed. Proc.* 41: 1258, 1982.
4. R.W. Lappe, R.L. Webb, S. Boutelle and M.J. Brody. Identification of central projection of renal afferent nerves. *Fed. Proc.* 41: 1258, 1982.
5. S.P. Americ, S A. Chow, R.L. Webb, R.K. Bhatnagar, J.P. Long and L.J. Fisher. Evidence for central pathways mediating dopamine-receptor agonist induced hyperglycemia in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 8:421, 1982.
6. A.H. Werber, R.L. Webb, M.J. Brody and D.D. Heistad. Studies on the anatomic origin of the non-sympathetic cerebral vascular innervation of the rat. *Fed. Proc.* 42:493, 1983.
7. R.L. Webb, S. Boutelle and M J. Brody. Central relay sites for cardiovascular reflexes elicited by renal afferent nerve stimulation (RANS). *Fed. Proc.* 42: 583, 1983.

8. J.P. Porter, A. Bonham, M.L. Mangiapane, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Cardiovascular effects of Indoramin in conscious rats. *Circulation, Part II* 68: II 321, 1984.
9. **R.L. Webb** and M.J. Brody. Functional evidence for diencephalic projections of afferent renal nerves. *Fed. Proc.* 43: 310, 1984.
10. B.F. Cox, **R.L. Webb** and M.J. Brody. Cardiovascular effects of intrathecal administration of a substance P antagonist (SPX). *Fed. Proc.* 43: 310, 1984.
11. J.W. Osborn, Jr., **R.L. Webb** and A.W. Cowley, Jr. Hemodynamic and autonomic effects of arginine vasopressin (AVP) compared to angiotensin II (All) in conscious rats. *Fed. Proc.* 44: 816, 1985.
12. **R.L. Webb**, J.W. Osborn, Jr. and A.W. Cowley, Jr. The effects of sinoaortic denervation (SAD) on the hemodynamic responses to arginine vasopressin (AVP), angiotensin II (All) and phenylephrine (PE) in conscious rats. *Fed. Proc.* 44: 816, 1985.
13. **R.L. Webb**, G.R. Ghai, B.W. barclay, R.D. Ghai and M.B. Zimmerman. A comparison of the vasorelaxant and hemodynamic properties of synthetic atriopeptins. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8: 1308, 1986.
14. **R.L. Webb**, L.P. Wennogle, C. McMartin and M.B. Zimmerman. Distribution and clearance of atriopeptin II in the rat. *Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*. New York, 1987.
15. L. Wennogle, R.D. Ghai, C. McMartin, J. Sonnenberg, **R.L. Webb** and M.B. Zimmerman. Metabolic fate of atrial natriuretic polypeptides. *UCLA Symposium on Atrial Natriuretic Factor*. Steamboat Springs, CO, Jan. 1988.
16. C. McMartin, M.E. Hagen, I. Sytwu, **R.L. Webb**, L.P. Wennogle and M.B. Zimmerman. Dcgradation of atrial natriuretic peptide (ANP): Effect of endoprotease EC 24.11 inhibition on catabolism. *The FASEB J.* 2(4):A936, 1988.
17. M.B. Zimmerman, C.M. McMartin, G.D. Yasay, L.P. Wennogle and **R.L. Webb**. Degradation of atrial natriuretic peptide: pharmacologic effects of protease EC 24.11 inhibilion. *The FASEB J.* 2(4): A937, 1988.
18. R.B. McNeal and **R.L. Webb**. The hemodynamic effects of adenosine agonists in conscious spontaneously hypertensive rats (SHR). *The FASEB J.* 2(6): A1810, 1988.
19. J. Chen, C. Rock, F. Clarke, **R.L. Webb**, K. Gunderson and A.J. Hutchison. A convenient route to carbocyclic N-ethyladenosine-5'-carboxamide (cNECA). 196th National ACS Meeting, Sept. 25-30, 1988. MEDI-77.
20. **R.L. Webb**, R.B. McNeal, Jr., B.W. Barclay and G.D. Yasay. Hemodynamic

- effects of adenosine analogs in conscious spontaneously rats (SHR). The FASEB J. 3(4): A1046, 1989.
21. J.E. Francis, **R.L. Webb** and M.A. Moskal. CGS 22492: a highly A₂ selective agonist with potent hypotensive and vasodilating effects. ACS Meeting, Atlanta, GA, April, 1991.
 22. **R.L. Webb**, R.W. Olson, R. Dotson, J. Mathis and D.S. Cohen. Beneficial effects of CGS 22652, a thromboxane receptor antagonist/thromboxane synthase inhibitor as an adjunct to streptokinase (SK) therapy in a canine model coronary thrombosis. Thrombosis and Haemostasis 65(6): 1177, 1991.
 23. M.A. Sills, **R.L. Webb**, H. Hummel, J.E. Francis and G.A. Stone. Chronic administration of the adenosine A₂-selective agonists, CGS 21680C and CGS 22989, produces receptor down-regulation and tolerance to their hypotensive effects in the SHR. The Pharmacologist 33(3): 176, 1991.
 24. M.K. Bazil and **R.L. Webb**. Hemodynamic effects of the combination of amlodipine (AMLO) and benazeprilat (BZT) in conscious spontaneously hypertensive rats (SHR). The Pharmacologist 33(3): 197, 1991.
 25. **R.L. Webb**, M.K. Bazil, S.C. Graybill and R.W. Lappe. Hemodynamic effects of inhibition of brain prolyl endopeptidase (PEP) in spontaneously hypertensive rats (SHR). The Pharmacologist 33(3): 198, 1991.
 26. D.S. Cohen, R.A. Dotson, J.E. Mathis, H.C. Zoganas, J.P. Simke, R.W. Olson, S.S. Bhagwat and **R.L. Webb**. CGS 23305: *In vivo* and *ex vivo* characterization of a thromboxane (Tx)A₂ receptor antagonist/Tx synthase inhibitor (TxSI). The FASEB J. 6(4): A999, 1992.
 27. M.K. Bazil and **R.L. Webb**. Pharmacologic characterization of an endothelin receptor antagonist in conscious Sprague-Dawley rats. The FASEB J. 6(4): A1003, 1992.
 28. **R.L. Webb**, H. Singer, M.A. Sills, G.A. Stone, J.P. Chovan, J.V. Peppard, D. Smith and J.E. Francis. Determination of the chronic effects of CGS 21680C, an adenosine A₂ selective agonist on blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats (SHR). The FASEB J. 6(4): A1008, 1992.
 29. C. Krulan, M.K. Bazil and **R.L. Webb**. Comparison of cardiovascular parameters measured with telemetry and directly via indwelling catheters (INC) in conscious spontaneously rats (SHR). FASEB J. 6(4): A1 174, 1992.
 30. M.K. Bazil, R.W. Lappe and **R.L. Webb**. Hemodynamic effects of an endothelin (ET) receptor antagonist in three rat models of hypertension. J. Hypertension 10(Suppl. 4): S51, 1992.

31. **R.L. Webb** and J.E. Francis. Highly selective adenosine A_2 agonists: Cardiovascular actions during acute and chronic administration. *Int. J. Purine and Pyrimidine Res.* 3(1): 48, 1992.
32. M.K. Bazil and **R.L. Webb**, The endothelin-3 (ET-3) pressor response is not mediated by ET_A receptors in conscious Sprague-Dawley (S-D) rats. *The Pharmacologist* 34(3): 140, 1992.
33. **R.L. Webb**, T. Okada, B.W. barclay and R.W. Lappe. Central and peripheral actions of IRL 1620, an ET_B selective endothelin (ET) receptor agonist in conscious rats. *Hypertension* 20(3): 425, 1992.
34. S. Hu, H.S. Kim, R.W. Lappe and **R.L. Webb**. Coupling of endothelin receptors to ion channels in rat glomerular mesangial cells. Submitted to 3rd International Conference on Endothelin, Houston, TX, Feb. 14-18, 1993.
35. **R.L. Webb** and R.W. Lappe. Hemodynamic effects of an endothelin (ET_B)selective agonist, IRL 1620 in conscious Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). Submitted to 3rd International Conference on Endothelin, Houston, TX, Feb. 14-18, 1993.
36. S.S. Shetty, T. Okada, D. Del Grande, **R.L. Wcbb** and R.W. Lappe. Differential vascular effects of a seleective ET_B agonist, IRL 1620. Submitted to 3rd International Conference on Endothelin, Houston, TX, Feb. 14-18, 1993.
37. D. Müller, **R.L. Webb** and R.W. Lappe. Hemodynamic effects of intrarenal infusions of IRL 1620, a selective ET_B agonist, in anesthetized dogs. Submitted to 3rd International Conference on Endothelin, Houston, TX, Feb, 14-18, 1993.
38. C. Krulan, R.D. Ghai, R.W. Lappe and **R.L. Webb**. Blood pressure effects during chronic inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) and neutral endopeptidase (NEP) in the telemetered spontaneously hypertensive rat (SHR). *FASEB J.* 7(3): A247, 1993.
39. A.J. Trapani, M.E. Beil, D.T. Cote, S. De Lombaert, M.D. Erion, T.E. GerLock, R.D. Ghai, MJF. Hopkins, J.V. Peppard and **R.L. Webb**, Potentiation of exogenous and endogenous ANP activity by CGS 24128, a potent, long-acting inhibitor of neutral endopeptidase 24.11 (NEP). *FASEB J.* 7(4): A670, 1993,
40. M.L. Abramson, J.E. Mathis and **R.L. Webb**. Effects of a neutral endopeptidase inhibitor (CGS 24592) on blood pressure and left ventricular hypertrophy in SHR. *The FASEB J.* 9(4):A926, 1995.
41. T. Yin, G. Sandhu, C. Wolfgang, A. Burrier, **R. L. Webb**, T. Hai and J. Whelan. Tissue-specific pattern of stress kinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney. *Keystone Symposia*, March, 1997.

42. D.L. Feldman, T.C. Mogelesky, A.E. Navarrete, N. Yao and R.L. Webb. Hypertension, hypertriglyceridemia and hyperglycemia in fructose-loaded rats. *FASEB J* 12(4):A562, 1998.
43. J. Whelan, C. Cioffi, H. De Silva, G. Sandhu and R. Webb. Identification of a novel stress kinase activated by ischemia/reperfusion in the heart and kidney. Presented at the International Congress of Pathophysiology: Heart in Stress, June 28 - July 3, 1998, Finland.
44. R.L. Webb, A.E. Navarrete and S. Davis. Combining angiotensin II receptor blockade (valsartan) with ACE inhibition produces synergistic antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Human Hypertension* 13(Suppl3):S39, 1999.
45. R.L. Webb, A.E. Navarrete, B.W. Barclay, N.J. Wosu and P.S. Sahota. Effects of angiotensin II receptor blockade (valsartan) versus ACE inhibition on cardiorenal function and survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP), *J Human Hypertension* 13(Suppl 3):S14, 1999.
46. R.L. Webb, N. Yao, M. Thoma and M. de Gasparo. Chronic effects of valsartan with amlodipine on blood pressure and cardiac mass in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Hypertension* 18(Suppl.4):S80, 2000.
47. H.M. Siragy, M. El-Kersh, M. de Gasparo, R.L. Webb and R.M. Carey. Differential effects of valsartan and losartan on renal interstitial fluid cGMP. Accepted, European Society of Hypertension, Milán, Italy, June 15-18, 2001.
48. G.M. Ksander, S.S. Shetty, D. DelGrande, J. Balwierczak, C. Bruseo, P. Savage, R. deJesus, A. Yuan, R.L. Webb and A.Y. Jeng. Dipeptide sulfonamides as endothelin ET_A/ET_B receptor antagonist. Vasoactive Peptide Symposium, Montreal, Canada, July 30-31, 2001.
49. A. Awad, R.L. Webb, R.M. Carey and H.M. Siragy. Renal nitric oxide production is decreased in diabetic rats and improved by ATI receptor blockade. Submitted to the Council for High Blood Pressure Research, Orlando, Florida, September 25-28, 2002.
50. V.L. Serebruany, A.I. Malinin, D.R. Lowry, D.C. Sane, R.L. Webb, S.O. Gottlieb, C.H. Hennekens. Effects of valsartan and valeryl 4-hydroxy valsartan on human platelets: A possible missing link to explain reduction of acute vascular events with angiotensin II receptor blockers. *Journal of the American College of Cardiology* 41 (6):310A, 2003.
51. J.M. Wood, R.L. Webb, F. Cumin, C.R. Schnell & M.P. Bedigian. Aliskiren, A Novel, Orally Effective Non-Peptide Renin Inhibitor, Lowers Blood Pressure After Once-Daily Dosing in Marmosets, Rats and Humans. Accepted for poster presentation at the American College of Cardiology, New Orleans, LA. March 7-10, 2004.

52. Q. Pu, M. Iglarz, **R.L. Webb**, E.L. Schiffrin. Effect of combining AT₁ receptor antagonist and neutral endopeptidase (NEP) inhibitor compared to dual angiotensin converting enzyme (ACE)/NEP inhibitor on endothelial function and vascular remodeling in SHRSP. Council for High Blood Pressure Research, Oct. 2004.

53. A. Fiebeler, S. Shagsaduren, N. Rong, A. Al-Saadi, R. Gapelyuk, A. Dechend, M. Schirdewan, A. Wellner, A. Jeng, **R.L. Webb**, F.C. Luft, and D.N. Muller. Aldosterone synthase inhibitor FAD286 ameliorates angiotensin II-induced end-organ damage. *Circulation* 100(17, Suppl 3):II-101, 2004.

54. B. Pilz, E. Shagsaduren, M. Wellner, A. Fiebeler, R. Dechend, D. L. Feldman, **R. L. Webb**, F.C. Luft, and D.N. Muller. Aliskiren, a human renin inhibitor, reverses angiotensin II-induced renal and cardiac damage in dTGR in a regression study design. Submitted to the Council for High Blood Pressure Research, Sept. 2004.

55. B. Pilz, E. Shagsaduren, M. Wellner, A. Fiebeler, R. Dechend, P. Gralzer, S. Meiners, D. L. Feldman, **R. L. Webb**, F.C. Luft, and D.N. Muller. Aliskiren, a human renin inhibitor, reverses angiotensin II-induced renal and cardiac damage in dTGR in a regression study design. Submitted to the American Society of Nephrology, May, 2004.

56. V. Mellin, P. Mulder, B. DiMeglio, J.P. Henry, A.Y. Jeng, **R.L. Webb** and C. Thuillez. Long-term aldosterone synthase inhibition improves cardiac function and myocardial structure in chronic heart failure. *Circulation* 110(17, Suppl.3):III-102, 2004.

57. A. Fiebeler, Juerg Nussberger, E. Shagdsuren, R. Dechend, S. Rong, N. Al-Saadi, A. Gapelyuk, A. Schirdewan, M. Wellner, A. Jeng, **R.L. Webb**, F.C. Luft, D. Mueller. Aldosterone synthase inhibitor FAD286 ameliorates angiotensin II-induced end organ damage, *Circulation* 100(17, Suppl. 3):II-101, 2004.

58. C. Xue, **R.L. Webb** and H.M. Siragy. Aldosterone synthase inhibitor FAD286 decreases albuminuria and renal matrix in diabetic rats, *Hypertension* 46(10):45, 2005.

59. D.L. Feldman, L. Jin, R. Miserendino-Moltini, H. Xuan, Y. Zhou, **R.L. Webb**. The Renin Inhibitor Aliskiren Ameliorates Hypertensive Diabetic Nephropathy in Transgenic (mRen-2)27 (Ren-2) Rats. Submitted to American Society of Nephrology, June 2005, Philadelphia, PA.

60. A. Fiebeler, E. Shagdsuren, B. Pilz, P. Gratze, R. Dechend, D.L. Feldman, **R.L. Webb**, F.C. Luft, and D.N. Muller. Low-dose renin inhibitor and ATI-receptor blocker ameliorate angiotensin II-induced end-organ damage despite persistence of hypertension. Poster TH-PO257 to be presented at Amer. Soc. Nephrol. Meeting, November 8-13, 2005, Philadelphia, PA.

3. Recibí un Ph.D. en Farmacología de la Universidad del Iowa en 1984. He llevado a cabo investigación en el área de la hipertensión y de la enfermedad cardiovascular por 30 años, incluyendo 21 años en Ciba/Novartis y he publicado 64 artículos y 3 capítulos de libros sobre mi investigación en esta área. Actualmente, estoy en Novartis Inc., donde soy jefe de investigación de la hipertensión y conduzco la investigación en la identificación de las blancos terapéuticos novedosos para la hipertensión y el desarrollo de nuevas drogas anti-hipertensivas. Mis antecedentes se presentan más detalladamente en mi *Curriculum Vitae* que se anexa a esta declaración como EXHIBIT 1.

4. Yo he leído y entendido la Acción de la Oficina de enero el 12 de 2006 publicada en la Solicitud y las referencias Ksander (Patente U.S. No. 5.217.996) y Buhlmayer et al. (Patente U.S. No. 5.399.578) en ellas citadas.

5. Que los experimentos resumidos en los párrafos abajo fueron llevados a cabo por mí o bajo mi dirección y supervisión, o por los colaboradores con mi total participación y entendimiento. Los resultados experimentales según lo explicado abajo, proporcionan la evidencia que la combinación farmacéutica del éster etílico del ácido 4-[N-(3-carboxi-1-oxo-propil)amino]-4-(p-fenilfenylmetil)-3-metilbutanóico (AHU377) y el valsartan como se reivindicó en la solicitud (la combinación de la actual invención), tiene (i) sinergia en bajar la presión arterial media en los modelos animales de hipertensión con respecto a la monoterapia con cualquier agente activo solo y que esta sinergia es un efecto inesperado y sorprendente que

baja la presión sanguínea, efecto que no esperaría alguien con habilidad ordinaria en el arte y (2) tiene beneficios terapéuticos agregados en el tratamiento de la hipertensión comparado con la monoterapia con valsartan y la monoterapia con AHU377.

6. Según lo descrito en mayor detalle abajo, los experimentos demuestran que: (1) la administración de una combinación de valsartan de 30 mg/kg/día y AHU377 en 30 mg/kg/día a las ratas sensibles a la sal de Dahl proporciona un efecto anti-hipertensivo sinérgico, inesperado y sorprendente y la combinación de valsartan en 100 mg/kg/día y AHU377 en 30 mg/kg/día también muestra un efecto anti-hipertensivo sinérgico, inesperado y sorprendente, aunque en ratas sensibles a la sal de Dahl el valsartan solo no tiene ningún efecto discernible y el AHU377 tiene solamente un efecto en una dosis de 100 mg/kg/día; (2) La administración de una combinación de la invención reivindicada para ratas macho espontáneamente hipertensas propensas a ataque (SHRsp) tiene un efecto anti-hipertensivo sinérgico, inesperado y sorprendente, aunque la combinación de valsartan y de AHU377 no redujo significativamente la presión arterial en SHR; y (3) la combinación de la invención reivindicada tiene ventajas terapéuticas agregadas en el tratamiento de la hipertensión de fibrosis cardíaca y remodelamiento vascular mejorados y fibrosis de arterias coronarias mesentéricas e intra-miocardiales por lo cual reduce la hipertensión por disminución de la relación media/lumen de las arterias coronarias intra-miocardiales con respecto a la monoterapia con valsartan y a la monoterapia AHU377. En resumen, los experimentos demuestran que la

combinación de valsartan y de AHU377 tiene un efecto anti-hipertensivo sinérgico, inesperado y sorprendente y tiene beneficios terapéuticos agregados en el tratamiento de la hipertensión.

7. Los experimentos sobre SHR y los modelos animales sensibles a la sal Dahl de hipertensión fueron realizados para evaluar y para comparar la eficacia sobre la hipertensión de la combinación de la Solicitud con valsartan y AHU377 administrados como mono-terapia. En los experimentos realizados con las ratas SHRsp, el objetivo era determinar la eficacia sobre la hipertensión, estrés oxidativo, la función endotelial y el remodelamiento vascular de la combinación de la invención reivindicada con un inhibidor enzimático que convierte la angiotensina y un inhibidor neutro de la endopeptidasa (inhibidor de ACE/NEP), monoterapia valsartan, monoterapia AHU377 y monoterapia de hidralazina.

8. Los experimentos con el modelo SHR de la hipertensión se llevaron a cabo como sigue:

Procedimiento: Todos los SHR fueron implantados con radiotransmisores entre las edades de 15 a 16 semanas de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en Webb y Yao, informe del estudio de Novartis, PKF-99-00909. Se dejó que las ratas se recuperaran de la cirugía un mínimo de 7-10 días antes del comienzo de la experimentación. Las SHR fueron asignadas a cuatro grupos de tratamiento dependiendo de las medidas de la presión arterial y con la meta de tener valores similares de la presión arterial media del grupo al comienzo del

estudio. La presión arterial de la línea base representa la presión arterial media total registrada durante 3 días consecutivos. La presión arterial fue registrada por 10 segundos cada 10 minutos a través del día y así, se registraron 144 medidas de la presión cada 24 horas. Todos los tratamientos comenzaron sobre SHR entre 17-18 semanas de edad. Las drogas fueron administradas mediante cebadura oral, una vez diariamente a SHR conscientes en cuatro grupos separados como sigue:

Tratamiento con medicamento						
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grupo 1	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo
Grupo 2	Vehículo	Vehículo	Val 3	Val 10	Val 30	Val 100
Grupo 3	NEPI 30	NEPI 30	NEPI 30 Val 3	NEPI 30 Val 10	NEPI 30 Val 30	NEPI 30 Val 100
Grupo 4	NEPI 30	NEPI 100	NEPI 100 Val3	NEPI 100 Val 10	NEPI100 Val 30	NEPI 100 Val 100

Tratamientos: Vehículo, almidón de maíz al 3%; NEPI, AHU377; Val, valsartan. El Valsartan se administró en dosificaciones ascendentes de 3, 10, 30 y 100 mg/kg/día en un fondo del vehículo, el AHU377 30 mg/kg/día o de AHU377 100 mg/kg/día. Cada dosis de valsartan fue dada por un período de una semana.

El comenzar en la semana 3, el valsartan se dio en 3, 10, 30 y 100 mg/kg/día en intervalos de una semana, bien fuera solo o conjuntamente con NVP-AHU377-AB. Los resultados en las SHR se analizaron por un modelo de los efectos mezclados (MEM) utilizando la presión arterial semanal media y en segundo lugar, la pendiente semanal media del efecto de la presión arterial (Brown y Prescott, 1999). Este análisis es similar a un análisis de varianza pero considerado generalmente más eficiente y sensible puesto que los datos que faltan debido a

NEPI 30 y 100 representan AHU377 administrado mediante cebado oral en una dosis de 30 y 100 mg/kg/día, respectivamente. Val 30 y 100 representan valsartan dado en una dosis de 30 y 100 mg/kg/día, respectivamente. El vehículo era almidón de maíz al 3% dado en 2 mL/kg de peso corporal.

10. Los experimentos con las SHRsp fueron llevados a cabo como sigue:

Experimentos en animales: Los machos SHRSP se obtuvieron de una colonia adquirida originalmente de los Institutos Nacionales de la salud (NIH), y mantenidos localmente. Las ratas fueron mantenidas a 22°C y 60% de humedad, bajo ciclos de 12-horas de luz/oscuridad. Comenzando a 10 semanas de edad, las SHRSP fueron alimentados con dieta pulverizada (Agribrands Purina, Drummondville, QC, Canadá) que contenía el valsartan combinado (10mg/kg/día)/AHU377 (100mg/kg/día NEPI), CGS 30440 (10mg/kg/día, un ACEI/NEPI combinado), solo valsartan (10mg/kg/día), AHU377 (100mg/kg/día), o hidralazina (25mg/kg/día). Las ratas Wistar-Kyoto (WKY) sirvieron como controles normotensivos. La presión arterial sistólica (BP) fue medida inicialmente por el método de doblez de la cola bajo restricción leve y se monitoreó semanalmente por las últimas 5 semanas por radio-telemetría como se describió previamente. (Amiri F, et al, *Circulation*. 2004; 110:2233-2240). Después de 10 semanas de tratamiento, las ratas se sacrificaron.

Preparación y estudio de las arterias de resistencia Mesentérica: La rama de tercer orden de la vasculatura mesentérica se aisló y se montó sobre un miografía presurizada como se describió previamente (Savoia C., et al., *J Hypertens*. 2005;23:1037-1045.). Se determinaron las relajaciones dependientes del endotelio e independientes en vasos pre-contraídos en norepinefrina (10^{-5} mol/L) con

acetilcolina y nitroprusiato de sodio respectivamente. Las dimensiones del lumen y media se midieron mientras la presión intra-luminal se mantuvo en 45 mmHg por desactivación del vaso con EGTA 10mmol/L (Virdis A., et al., *Hypertension*. 2002;40:504-510). Después de eso, los vasos se fijaron con paraformaldehído al 4% para histología.

Medida de la actividad de la NADPH oxidasa: la actividad vascular de la NADPH oxidasa se midió en segmentos aórticos y arterias mesentéricas por quimoluminiscencia con lucigenina (5µmol/L), utilizando NADPH (100 µmol/L) como sustrato, como se describió previamente ((Virdis A., et al., *Hypertension*. 2002;40:504-510)). Se probó la especificidad de la señal de lucigenina mediante la adición de yodinium difenileno, un inhibidor de flavoproteína, y tempol, una superóxido dismutasa mimética.

Histología e Inmunohistoquímica: Se perfundieron cuatro animales por grupo con paraformaldehído al 4% *in vivo*. Una vez que se removieron las arterias mesentéricas, el corazón y la aorta fueron embebidos en parafina, y seccionados en serie (5µm) para los estudios histológicos e inmunohistoquímicos. Como se describió previamente (Pu Q., et al., *Am J Hypertens*. 2001; 14:1067-1072.), se evaluó la severidad de la fibrosis vascular y cardíaca por tinción con rojo Sirius y se analizó por el sistema de análisis de imagen (Northern Eclipse 5.0, EMPIX Imaging Inc., Mississauga, ON, Canadá), por un investigador ajeno al grupo experimental examinado. La densidad del colágeno se definió como la relación del área teñida al área total del tejido y se expresó como porcentaje. La infiltración del macrófago se determinó por inmunocoloración con un anticuerpo monoclonal

contra los monocitos/macrófagos de la rata (ED-1, Serotec, Raleigh, NC) como se describió previamente (Pu Q., et al., *J Hypertens.* 2005; 23:401-409).

Preparación del tejido vascular para Western Blotting: Las muestras se extrajeron (Amiri F, et al., *Circulation.* 2004; 110:2233-2240) y se determinó la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) con anticuerpos (eNOS) de NOS endotelial (BD Biosciences, San José, CA) como se describió previamente (Javeshghani D, et al., *Hypertension.* 2003; 42:761-767). Las señales se revelaron con quimoluminiscencia y se visualizaron autoradiográficamente. Posteriormente las membranas se pelaron (Pierce Biotchnology Rockford, IL) y se re-probaron con beta-actina (Sigma Chemicals, Mississauga, ON, CAN) para verificar la carga igual. La densidad óptica de las bandas se cuantificó por ImageQuant 5.0 (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA), y se expresó como unidades arbitrarias.

Zymografía en gelatina y Zymografía reversa: La proteína fue extraída de la aorta congelada por homogeneización como se describió previamente (Brassard P, et al., *Hypertension.* 2005; 46:598-606), mientras que las gelatinasas latentes y activas se detectaron con zimografía en gelatina SDS-PAGE (Galis ZS, et al., *Circ. Res* GE, et al., *Circ. Res.* 1994;75:181-189; Brassard P, et al., *hypertension.* 2005; 46:598-606). Después de la coloración del gel, se identificaron los MMPs basados en la lisis de la gelatina en 62kDa y 82kDa para MMP-2 activado y MMP-9, respectivamente. Se cuantificaron las bandas gelatinolíticas utilizando el software 5.0 de ImageQuant. El zymografía reversa se realizado como se describió previamente (Brassard P, et al., *hypertension.* 2005; 46:598-606) donde

14. Resultados sensibles a la sal Dahl para terapia de combinación Valsartan y AHU377:

	Dosis mg/kg/día	BP Final mmHg	Mejora sobre el vehículo mmHg	Mejora esperada mmHg	Factor de mejora mmHg
Vehículo		193 ± 5			
Vals;AHU377	30:30	176 ± 6	-17	-4	-13
Vals:AHU377	30:100	179 ± 6	-14	-18	+4
Vals:AHU377	100:30	174 ± 5	-19	+1	-18
Vals:AHU377	100:100	182 ± 8	-11	-13	+2

15. Resultados Modelo SHRsp para Valsartan y AHU377 monoterapia y terapia de combinación para presión sanguínea sistólica (SBP):

	Dosis mg/kg/día	SBP Final mmHg	Reducción SBP	Mejora esperada mmHg	Factor de mejora mmHg
SHRsp		195 ± 6			
Valsartan	10	176 ± 6	-19		
AHU377	100	199 ± 6	+4		
Vals:AHU377	10:100	167 ± 5	-28	-15	-13
inhibidor ACE/NEP	10	152 ± 2	-43		

Resultados Modelo SHRsp para Valsartan y AHU377 monoterapia y terapia de combinación para presión sanguínea diastólica (DBP):

	Dosis mg/kg/día	SBP Final mmHg	Reducción SBP	Mejora esperada mmHg	Factor de mejora mmHg
SHRsp		142±3			
Valsartan	10	137±7	-4.6		
AHU377	100	151±8	+9.5		
Vals:AHU377	10: 100	118±5	-23.8	+4.9	-28.7
Inhibidor ACE/NEP	10	108±3	-34		

16. De acuerdo con lo anterior, la terapia de combinación de la invención reivindicada demostró claramente el sinergismo con respecto a la disminución de la presión arterial, para ambos casos del estudio Dahl el 30:30 y el 100:30 (Valsartan a NVP-AHU377-AB, respectivamente (mg/kg/día)); y en el estudio de SHRsp. Este sinergismo se ilustra por los factores de mejora divulgados en la tabla precedente, donde los factores de mejora se calculan restando la aditividad prevista por acontecimientos independientes de la terapia de la combinación. En los párrafos 14 y 15 anteriores, la sinergia se demuestra por el número negativo declarado en el "factor de la mejora". Este número es el efecto de disminución de la presión sanguínea por la combinación de la actual invención más allá de lo que se esperaba de la combinación basada en los resultados de la monoterapia. El sinergismo demostrado era inesperado y sorprendente. La única excepción es el estudio SHR, que no demuestra sinergia. Esto se explica por el hecho que el modelo animal hipertenso SHR es uno en el cual la BP generalmente es estable por periodos tiempo extendido, es decir, se elevará con la edad pero lo hace más gradualmente que muchos otros modelos experimental-inducidos de hipertensión en rata. Además, se sabe que los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARBs) trabajan a BP más bajas en estos animales debido a una contribución subyacente del sistema angiotensina renina en estos animales. El Bloqueo del sistema renina angiotensina en el SHR, especialmente crónicamente, conducirá a la disminución de la presión arterial. Además, NEPI, que no bloquea el sistema renina angiotensina, se conoce por no ser eficaz en el modelo animal SHR. Por lo

tanto, las combinaciones de valsartan y de AHU no bajan la BP significativamente más que el valsartan solo en el modelo de SHR.

17. Esto hace los datos del Dahl y del SHRsp aún más inesperados. Los animales en este modelo rápidamente llegan a estar moribundos debido a una hipertensión maligna progresiva, que si se deja sin tratar daría lugar a la mortalidad del cien por ciento de los animales. Por lo tanto, el hecho de que la combinación tenga efectos sinérgicos en éstos modelos, al no tener efectos sinérgicos en el modelo estable de SHR, es por lo tanto aún más inesperado y el sorprendente.

18. Como se muestra en la Figura 1, anexo a ésta como EXHIBIT 2, los experimentos realizados sobre SHRsp muestran que la combinación de la actual invención, el compuesto dual de ACEi/NEPi y el valsartan solo dan las respuestas máximas normalizadas de la relajación de acetilcolina, mientras que AHU377 y la hidralazina son ineficaces. Esto demuestra que el de la combinación de la actual invención tiene el valor terapéutico agregado de ejercer efectos protectores sobre el endotelio y de tal modo reducir la disfunción endotelial. La reducción de la disfunción endotelial mejora la función vascular y por lo tanto ayuda al tratamiento de la hipertensión. La combinación de la actual invención es más beneficiosa con respecto a la disfunción endotelial que el AHU377 solo aunque es similar al valsartan solo.

19. Como se muestra en la Figura 2, anexa a ésta como EXHIBIT 3, los experimentos realizados sobre SHRsp demuestran que la combinación de la actual invención, el compuesto dual ACEi/NEPi, y el valsartan solo disminuyen significativamente la relación media/lumen y la deposición de colágeno, mientras que el AHU377 y la hidralazina eran inefectivas. Esto es indicativo del remodelamiento vascular terapéutico del endotelio por la combinación de la actual invención. La combinación de la actual invención es más beneficiosa con respecto al remodelamiento vascular que el AHU377 solo, aunque es similar al valsartan solo.

20. Como se muestra en la Figura 3, anexo a ésta como EXHIBIT 4, los experimentos realizados sobre SHRsp demuestran que la combinación de la actual invención, el compuesto dual de ACEi/NEPi, el valsartan solo, el AHU37 solo y del hidralazina todos disminuyeron la actividad de la NADPH oxidasa vascular significativamente en SHRsp. La actividad creciente de la NADPH oxidasa vista en los resultados SHRsp da lugar a estrés oxidativo creciente (reducción en especies oxígeno reactivas) dentro de las paredes de los vasos. La reducción significativa en la actividad de la NADPH oxidasa reducirá al mínimo el daño de la pared de los vasos debido al estrés oxidante y a la función vascular mejorada.

21. Como se muestra en la Figura 4, anexa a esta como EXHIBIT 5, los experimentos realizados sobre SHRsp demuestran que la combinación de la

actual invención y el compuesto dual ACEi/NEPi mejoran la relación media/lumen y la densidad de colágeno intersticial mejor que el valsartan solo, mientras que el AHU377 y la hidralazina fueron ineficaces. Estos efectos sobre arterias pequeñas pueden ser de importancia en el tratamiento de pacientes hipertensos, cuando estos pacientes tienen detrimento en el remodelamiento de arterias pequeñas en el miocardio o en otros órganos los cuáles pueden contribuir a los eventos cardiovasculares. Los animales tratados con la combinación de la actual invención mostraron una densidad del colágeno más cercana al animal de control (WKY) ya sea con monoterapia con valsartan o con AHU377.

22. Como se muestra en la Figura 5, anexa a esta como EXHIBIT 6, los experimentos realizados sobre SHRsp demuestran que la combinación del actual invención y el compuesto dual de ACEi/NEPi eran más eficaces que el valsartan solo, el AHU377 solo o la hidralazina en disminuir la infiltración vascular del macrófago. La infiltración vascular del macrófago es un marcador de la inflamación y conduce al daño vascular y a la función disminuida de la pared de los vasos tal como capacidad vaso-relajante reducida.

23. Como se muestra en la Figura 6, anexa a esta como EXHIBIT 7, el SHRsp exhibió actividad MMP-2 reducida con aumento concurrente en la activación TIMP-2, dando por resultado el incremento en la deposición de colágeno cardíaco y vascular debido a la reducción en la degradación del colágeno. La combinación de la actual invención así como la actividad dual ACEi/NEPi, la actividad MMP-2

incrementada y la actividad TIMP-2 disminuida, mientras que el valsartan o el NEPI solos no tenían ningún efecto. Por lo tanto, la combinación de la actual invención muestra un valor terapéutico agregado en la protección de la pared del vaso y en el tratamiento de la hipertensión no mostrado por la monoterapia.

24. En resumen, basado en mi experticia y experiencia y en mi evaluación de los resultados expuestos anteriormente, es mi opinión que la combinación de la actual invención, inesperadamente y sorprendentemente, baja la presión arterial comparada con la monoterapia y muestra un valor terapéutico agregado en el tratamiento de la hipertensión con respecto a la monoterapia con valsartan o con NVP-AHU377-AB.

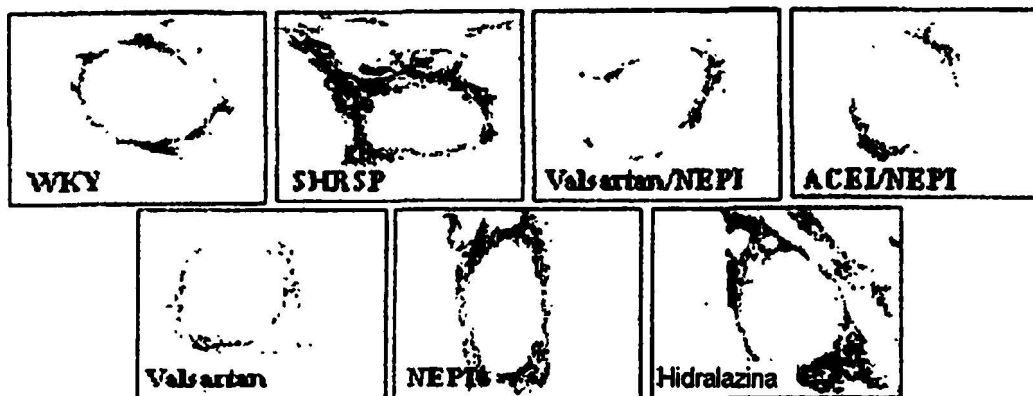
25. Declaro por este medio que todas las declaraciones hechas aquí de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencia se cree son verdad y además que estas declaraciones se hicieron con el conocimiento que las declaraciones falsas voluntarias y los similares son castigables con multa o encarcelamiento, o ambos, bajo §1001 del Título 18 del código de Estados Unidos, y que tales declaraciones falsas voluntarias pueden comprometer la validez de la Solicitud o de cualquier patente publicada en ella.

Fecha Mayo 11 de 2006

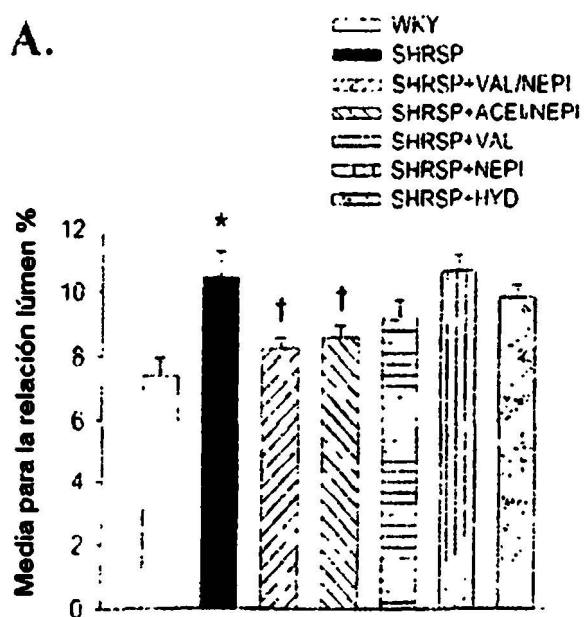
Randy Lee Webb

(Aparece la firma)

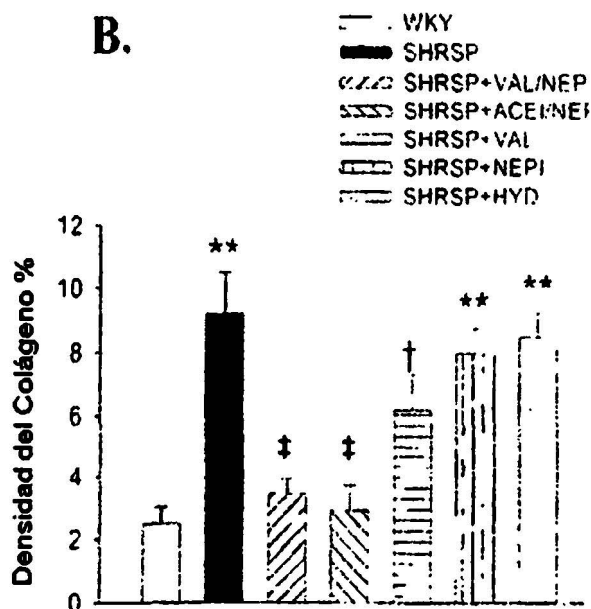
Figura 4



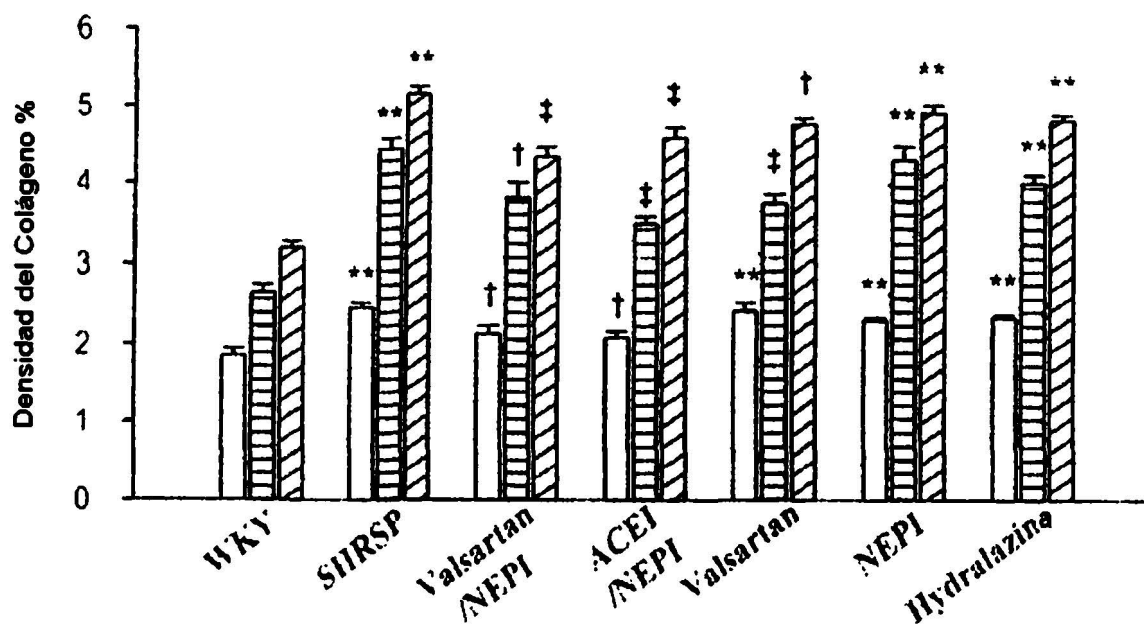
A.



B.



C.



El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una composición farmacéutica.

Reivindicaciones 1– 3: Una composición farmacéutica que contiene un antagonista AT1 y un inhibidor de NEP.

Reivindicación 4: Un equipo que comprende las composiciones.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición útil para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad como la hipertensión o la falla cardíaca.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene valsartan y un inhibidor NEP (endopeptidasa neutra).

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K 31/41.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La solicitud no contiene datos que permitan establecer el efecto terapéutico inesperado de la combinación que el solicitante reclama. Adicionalmente las formulaciones que se presentan a partir del folio 34 solamente contienen valsartan como principio activo, así que no es claro cuál es el aporte de dichas formulaciones a la solicitud y tampoco existe información sobre la manera preferida para obtener las composiciones de la combinación de valsartan y el inhibidor NEP.

Por lo anterior la descripción no cumple con el requisito de claridad y/o divulgación completa lo que haría difícil su comprensión y ejecución de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486 o art. 22 del Tratado PCT.)

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 3 establece que la composición comprende además un diurético. No existe información ni datos dentro de la descripción que permitan establecer la eventual ventaja de la adición de un diurético a la composición y tampoco se delimita en forma concisa que tipo de sustancia va a utilizarse como diurético ya que existen varias clases de agentes diuréticos con diversos mecanismos de acción y estas sustancias se pueden definir químicamente.

La reivindicación 4 contempla un equipo que comprende en contenedores separados en un paquete individual las composiciones farmacéuticas. No es clara la relación de dicho equipo con la solicitud, ya que en esta se reclama una composición que contiene valsartan y un inhibidor NEP, mientras que este equipo pretende la entrega de dichos activos en forma separada en composiciones diferentes. Adicionalmente este equipo no se encuentra soportado por la descripción, ni existe información que permita establecer en qué forma aporta a solucionar el problema técnico junto con la composición que se reclama.

Por lo anterior, las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 17-01 2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO01/74348	"VASOPEPTIDASE INHIBITORS TO TREATED SYSTOLIC HYPERTESION"	11-10-2001
D2	US5,217,996	"BIARYL SUSBSTITUTED 4-AMINO-BUTYRIC ACID AMIDES"	8-06-1993

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña composiciones que contienen valsartan y un inhibidor de endopeptidasa neutra o vasopectidasa (Ver folios: 96-99), y demuestra que dichas mezclas que son útiles para reducir la tensión arterial y/o reducir la severidad y frecuencia de infartos coronarios (folio 97).

La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona otros inhibidores de endopeptidasa neutra como omapatrilat o gemopatrilat. Pero esta diferencia no parece conceder ningún efecto técnico inesperado porque estas composiciones siguen siendo efectivas en el tratamiento de la hipertensión arterial y problemas coronarios al igual que en D1.

El problema técnico planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición útil para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad como la hipertensión o la falla cardíaca. Este problema se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de composiciones que contienen un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II como el valsartan. Por esta razón se considera que las utilizar otros inhibidores de la endopeptidasa neutra como los divulgados en el documento D2 (folios 101 y 102) y preparar una composición con valsartan, es algo obvio para cualquier persona experta en la materia. Igualmente, la solicitud no contiene información que permita evaluar una eventual ventaja o efecto técnico inesperado no derivable del estado del arte para las composiciones que se reclaman. Por lo cual las composiciones de las reivindicaciones 1-3 no tienen Nivel Inventivo.

De la misma forma es evidente para un experto en la materia que si una composición que contiene los dos activos mencionados anteriormente presenta alguna actividad, en consecuencia suministrar simultáneamente los dos compuestos por separado en composiciones farmacéuticas individuales en contenedores que las protegen de las condiciones ambientales, permite conservar una actividad similar a la encontrada con la combinación tal y como lo enseña el documento D1, en donde el inhibidor de endopeptidasa neutra y el valsartan pueden utilizarse individualmente en forma secuencial, (folios 98 y 99). Por lo tanto el equipo de contenedores con las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 4, no tiene Nivel Inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO01/74348	1-4	Nivel Inventivo
D2	US5,217,996	1-3	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 4 reivindicaciones contenidas en los folios 157 a 157. Luego del estudio de estos documentos esta oficina establece que la información contenida en la misma no amplía la materia de la solicitud tal y como se radicó inicialmente, por lo cual se acepta para el estudio de patentabilidad.

El solicitante afirma que la solicitud cumple con indicar el problema existente en el estado de la técnica y todos los requisitos para una descripción. Esta oficina se no comparte tal afirmación con fundamento en el artículo 28 *“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla”*. La descripción carece de información que le permita a una persona capacitada en la materia técnica ejecutarla, de hecho no se presentan ejemplos de la forma de preparar las composiciones, ni datos que permitan concluir que realmente la necesidad de combinaciones mas eficaces y con menos efectos colaterales se subsane con las combinaciones reclamadas, por lo que un experto en la materia con este documento no puede saber si al preparar y administrar esta composición logrará mayor eficacia y menos efectos colaterales en el tratamiento que es lo que se espera de una mezcla sinérgica.

El solicitante argumenta que la solicitud expone las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior con lo expresado en la página 4. Esta oficina establece que la página 4 (folio 9), solo establece una necesidad pero no establece ni las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior lo cuál solo puede evidenciarse mediante estudios comparativos apropiados que no se encuentran contenidos en la solicitud, por lo cual las eventuales ventajas de las composiciones reclamadas son tan solo una suposición.

163

El solicitante argumenta que para una mejor ilustración de los efectos inesperados logrados con la combinación se anexa la declaración del Dr Randy Webb. Luego del estudio de este documento, esta oficina establece que la composición que se presenta en dicha declaración no corresponde a ninguna de las composiciones reclamadas por el solicitante ya que se habla del éster etílico del ácido 4-[N-(3-carboxi-1-oxo-propil)amino]-4-(p-fenilfenylmetil)-3-metilbutanoico, y la solicitud reclama composiciones que contienen éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenilfenylmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, por lo tanto la información presentada no permite evaluar los efectos inesperados de la composición reclamada.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 JUL. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.1315	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
------------------------------------	--