



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-0335

54. TÍTULO

USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/416, A61P3/10, S/50, 9/12.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANTA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SÍMBOLO Y CLASE

Radicación: 00000335 00000000

Folios: 04

Fecha (PDI): 2005-01-30 17:24:03

Trámite: 011 PDI-PRIM 370 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****28-02-2006****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania..Dirección: Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
República Federal de AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Stefan KAUSCHKE**
Akazienweg 47,
Biberach 88400
República Federal de Alemania3. **Michael SCHUPP**
Christburger Str. 38
Berlin 10405
República Federal de Alemania5. **Thomas UNGER**
Thannerpfad 11
Berlin 14195
República Federal de Alemania2. **Michael MARK**
Hugo-Haering-Strasse 50
Biberach 88400
República Federal de Alemania4. **Ulrich KINTSCHER**
Pappelallee 20
Berlin 10437
República Federal de Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008326Fecha: 24 de julio de 2004Publicación Internacional No. WO 2005/011680 A1Fecha: 10 de febrero de 2005**6****Título (54)****USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II****7****Clasificación Internacional (51)** A61K 31/416, A61P 3/10, 5/50, 9/12.**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE
DE
DE

(32) Fecha

31 de julio de 2003
6 de octubre de 2003
5 de diciembre de 2003

(31) Número de Solicitud

10335027.6
10346260.0
10356815.8

9

Comprobante de pago No.: 06-4,669Fecha: 23 de enero de 2006

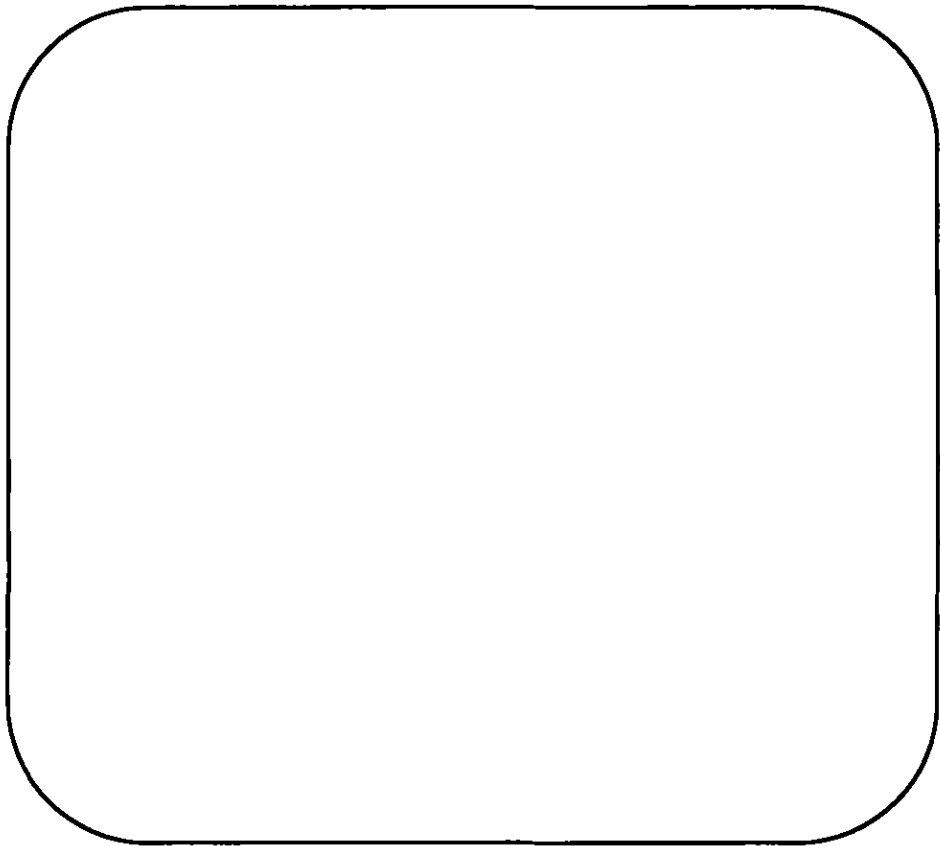
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

~~8~~
4**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/011680 A1**

Descripción:

Páginas 26 en el idioma original

Páginas 24 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
4. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

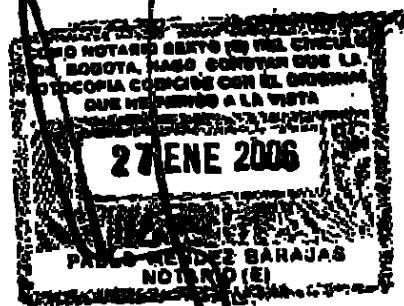
RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
P. Masquero
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
27 ENE - 11 A 11:44
OFICINA DE LEGALIZACIONES
ASISTENTE DE BOGOTA D.C.

COPIA FOTOGRAFADA DEL ORIGINAL
FOTOGRAFADO EN EL CIRCULO
DE LEGALIZACIONES, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 ENE 2006
PABLO MONDEZ SAKAJAS
NOTARIO (E)

1-20451334027

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein**
GERMANY

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of Article 543 of the Commercial Code, I hereby appoint **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; and **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en **INTERNATIONAL GMBH**

ppa. 

ppa. 

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

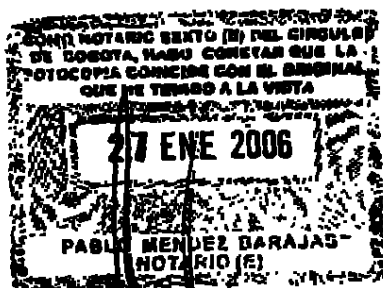
Firma

LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

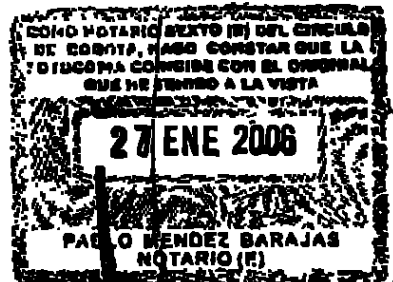
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

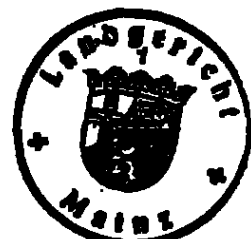
beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E I -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~schreibstempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

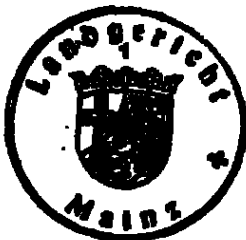
(Wert: DM 500,-)

JVKostO. v. 26.7.1987

BGBI. I S. 881

DM 500,-

Mainz, den 13. DEZ 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tüllenberg
(Dr. Hans Paul Tüllenberg)

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

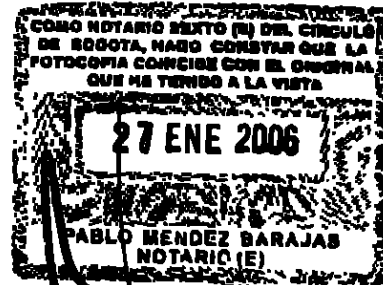
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen
- a quienes conozco en persona.



8
9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

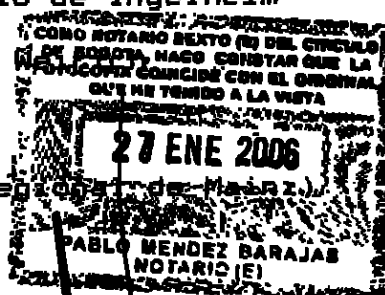
(Hilo y oblas roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr.



(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

LUZ AKKIA: A 12 12 12
RADUCORV
Resolución No. 599 Multistatic

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957 :

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

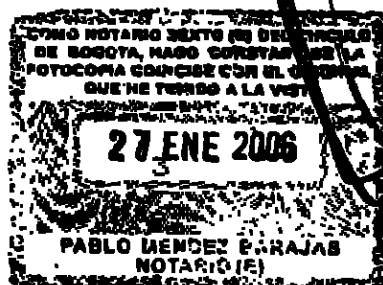
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 18 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Registro No. 559 Minutad



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Jay Arango
del Herber

C. C. _____
CONCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

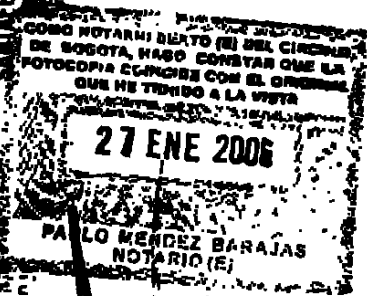
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE NOTARIACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1996 ENE 10

Primera

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

TELEFAX (57) (1) 36-1850
TELEX: 43479 CAVE CO
(2317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE

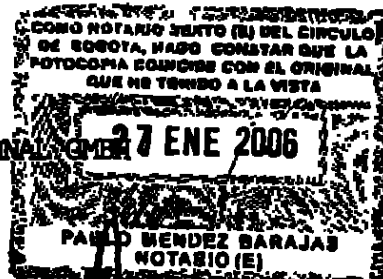
TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.



Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

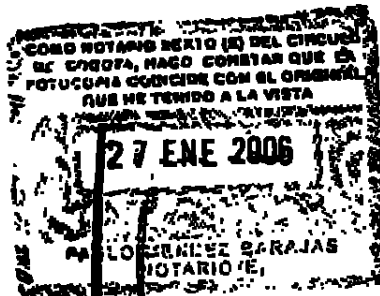
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Februar 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/011680 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/416,
A61P 3/10, 5/50, 9/12

Michael [DE/DE]; Christburger Str.38, 10405 BERLIN
(DE). UNGER, Thomas [DE/DE]; Thamarpfad 11,
14195 BERLIN (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008326

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. Juli 2004 (24.07.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10335027.6 31. Juli 2003 (31.07.2003) DE
10346260.0 6. Oktober 2003 (06.10.2003) DE
10356815.8 5. Dezember 2003 (05.12.2003) DE

(81) Bestimmungskanten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KAUSCHKE, Stefan
[DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 BIBERACH (DE).
MARK, Michael [DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse
50, 88400 BIBERACH (DE). KINTSCHER, Ulrich
[DE/DE]; Pappelallee 20, 10437 BERLIN (DE). SCHUPP,

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

(54) Title: USE OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS, ESPECIALLY TELMISARTAN, IN ORDER TO
INCREASE INSULIN SENSITIVITY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ANGIOTENSIN II REZEPTOR ANTAGONISTEN, INSBESONDERE VON TEL-
MISARTAN, ZUR STEIGERUNG DER INSULINSENSITIVITÄT

(57) Abstract: The invention relates to the use of angiotensin II receptor antagonists for the treatment of people who have been
diagnosed with type 2 diabetes mellitus, or are thought to have prediabetes, in order to prevent diabetes or for the treatment of
metabolic syndrome and the resistance of insulin in patients having normal blood pressure.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten zur Behandlung von
Personen, bei denen Diabetes Mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde oder Verdacht auf Prädiabetes besteht, zur Prävention von Diabetes
oder zur Behandlung des Metabolischen Syndroms und der Insulin Resistenz in Patienten mit normalem Blutdruck.

WO 2005/011680 A1

82625ff

Use of Angiotensin II Receptor Antagonists

- 5 The invention relates to the field of the angiotensin II receptor antagonists and relates to their use for treating people in whom diabetes has been diagnosed or who are suspected of prediabetes, for preventing diabetes or for treating metabolic syndrome and insulin resistance in patients with normal blood pressure.
- 10 Type 2 diabetes mellitus is the manifestation of two pathophysiological phenomena, namely a reduced secretion of insulin from the beta cells of the pancreas and insulin resistance in the target organs of the liver, skeletal musculature and fatty tissue. As a rule there is a complex disruption of both components. The disease is diagnosed as fasting hyperglycaemia, i.e. the blood sugar concentration after 10-12 hours'
- 15 fasting is above the threshold of 125 mg of glucose per dl of plasma. Controlled treatment of manifest type 2 diabetes can be achieved using compounds of the category of the thiazolidinediones (glitazones). These compounds improve the utilisation of circulating insulin and thus result in a lowering of the blood sugar levels (insulin sensitisers). At the same time the increased insulin levels are reduced by
- 20 feedback mechanisms and in this way the load on the pancreas is relieved. Insulin sensitisers such as troglitazone, rosiglitazone or pioglitazone develop this activity by binding to specific nuclear receptors known as PPAR-gamma (Peroxisomal Proliferator Activated Receptor). These act as transcription regulators for a number of genes which are important to glucose and lipid metabolism. By means of this
- 25 function, PPAR-gamma ligands such as prostaglandins or the synthetic thiazolidinediones (glitazones) may contribute to the treatment of type 2 diabetes. One of the main mechanisms for lowering glucose by PPAR-gamma ligands is the induction of the differentiation of adipocytes. Increased adipocyte differentiation and remodelling of the fatty tissue brought about by PPAR-gamma ligands leads to a
- 30 diversion or redistribution of free fatty acids from the skeletal muscle into the fatty tissue, thereby increasing the glucose metabolism in the muscles.

As every second type 2 diabetes patient show signs of coronary heart disease at the time of diagnosis, for example, the causes of diabetes are increasingly suspected to

reside in a complex metabolic disorder which may be indicated by a number of risk factors such as abnormal glucose tolerance, increased fasting blood sugar, insulin resistance, high blood pressure, dyslipidaemia or centripetal obesity. The prevalence of insulin resistance is particularly marked in patients with hypertriglyceridaemia and low HDL-cholesterol. Reference is made to pre-type 2 diabetes, metabolic syndrome, syndrome X or insulin resistance syndrome. In a first phase a reduced insulin response by the target organs causes an increase in the pancreatic insulin secretion in order to keep the blood sugar level in the normal range. After a number of years of excessive or increasing insulin production there comes a time when the insulin secretion by the beta cells of the pancreas cannot be increased any further. The phase of abnormal glucose tolerance then begins. The body can no longer absorb glucose peak values fast enough. Finally, if the fasting blood sugar remains persistently high, diabetes is manifest.

WO 95/06410 discloses the use of angiotensin II receptor antagonists for treating chronic inflammatory diseases including systemic autoimmune diseases. Diabetes is mentioned as one of a number of examples of systemic autoimmune diseases. The autoimmune diseases include type 1 diabetes mellitus which occurs mainly in young people under 30 years of age with a genetic predisposition, in whom insulinitis occurs under the influence of various factors with subsequent destruction of the B cells so that the pancreas can only produce a little insulin or none at all. Type 2 diabetes mellitus is not regarded as an autoimmune disease.

Angiotensin II receptor antagonists are used to treat high blood pressure and consequent injury to cardiovascular organs which are brought into contact with high blood pressure. In the specialist literature they are generally categorised as metabolically neutral. Improvement to the insulin sensitivity in the animal model brought about by the active substance irbesartan is reported by Henriksen *et al* (Hypertension 38:884-90, 2001).

The aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition which can be used both to treat manifest type 2 diabetes and to treat the first signs of the

complex metabolic disorder of prediabetes and thereby prevent type 2 diabetes mellitus. Within the scope of the present invention it has now surprisingly been found that a few angiotensin II receptor antagonists and their salts not only act to reduce blood pressure, in known manner, but are also capable of increasing the expression of genes in a cellular system, the transcription of which is known to be regulated by the PPARgamma receptor. This opens up new therapeutic possibilities in the treatment and prevention of type 2 diabetes, metabolic syndrome and insulin resistance. In order to ensure comparable conditions this effect is observed and quantified within the scope of the present invention by means of a stably transformed cell line (cf. Example 2). The cells used are CHO cells which are the result of transformation with two gene constructs. The first of these constructs codes for the luciferase gene from *Photinus pyralis* (de Wet JR, Mol Cell Biol (1987) 7:725) under the control of a synthetic promoter with a five-fold repeat of a yeast Gal4-binding site (cf. GeneBank Sequence AF058756). The second construct codes for a fusion protein consisting of the ligand binding domain of the human PPARgamma2 transcription factor (cf. GeneBank Sequence U79012) and the yeast GAL4 DNA binding domain (Amino acids 1-147; Sadowski I, Nucleic Acids Res (1989) 17:7539).

The induction of the transcription of PPARgamma-regulated genes is known from the thiazolidinediones used as antidiabetic drugs (e.g. rosiglitazone) and is brought about by their binding to the PPARgamma Receptor and its activation. Within the scope of the test system used here this effect may be quantified as an induced luciferase activity of the transformed cell line. The same induction of a luciferase activity takes place with the angiotensin II receptor antagonists, contrary to expectation, not by the binding of the active substance to the PPARgamma Receptor. The induction is particularly marked for the active substance telmisartan. Binding of e.g. telmisartan to the PPARgamma receptor cannot be detected in various test systems. It is therefore presumed that the increase in the affinity of cofactor proteins for PPARgamma caused by an angiotensin II receptor antagonist such as telmisartan also leads to the recruiting of the cofactor proteins if there are no high-affinity synthetic PPARgamma ligands present. This then brings about activation of the transcription of genes regulated by the PPARgamma receptor, this activation being

mediated by these cofactors. As the induction of these genes is responsible for the anti-diabetic activity of the thiazolidinediones it can be assumed that the induction of the same genes by angiotensin II receptor antagonists such as telmisartan results in a comparable anti-diabetic activity. Thus, these active substances are suitable not only for treating high blood pressure but also for treating and preventing type 2 diabetes mellitus.

The discovery of this new therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists and the salts thereof means that they can be used to produce a pharmaceutical composition for the treatment of people in whom type 2 diabetes mellitus has been diagnosed or who are suspected of prediabetes, for preventing diabetes or for treating metabolic syndrome and insulin resistance in patients with normal blood pressure. They are particularly suitable for the treatment and prevention of type 2 diabetes and pre-type 2 diabetes. This includes the treatment and prevention of metabolic syndrome, syndrome X or insulin-resistance syndrome. When this invention refers to persons requiring treatment, it relates primarily to treatment and prevention in humans, but the active substances and combinations of active substances used may also be used accordingly in veterinary medicine on mammals.

Type 2 diabetes mellitus manifests itself in a fasting blood sugar level exceeding 125 mg of glucose per dl of plasma; the measurement of blood glucose values is a standard procedure in routine medical analysis. If a glucose tolerance test is carried out, the blood sugar level of a diabetic will be in excess of 200 mg of glucose per dl of plasma 2 hours after 75 g of glucose have been taken on an empty stomach. In a glucose tolerance test 75 g of glucose are administered orally to the patient being tested after 10-12 hours of fasting and the blood sugar level is recorded immediately before taking the glucose and 1 and 2 hours after taking it. In a healthy subject the blood sugar level before taking the glucose will be between 60 and 110 mg per dl of plasma, less than 200 mg per dl 1 hour after taking the glucose and less than 140 mg per dl after 2 hours. If after 2 hours the value is between 140 and 200 mg this is regarded as abnormal glucose tolerance.

16
17

If insulin resistance can be detected this is a particularly strong indication of the presence of prediabetes. Thus, it may be that in order to maintain glucose homeostasis a person needs 2-3 times as much insulin as another person, without this having any direct pathological significance. The most certain method of determining insulin resistance is the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test. The ratio of insulin to glucose is determined within the scope of a combined insulin-glucose infusion technique. There is found to be insulin resistance if the glucose absorption is below the 25th percentile of the background population investigated (WHO definition). Rather less laborious than the clamp test are so called minimal models in which, during an intravenous glucose tolerance test, the insulin and glucose concentrations in the blood are measured at fixed time intervals and from these the insulin resistance is calculated. Another method of measurement is the mathematical HOMA model. The insulin resistance is calculated by means of the fasting plasma-glucose and the fasting insulin concentration. In this method it is not possible to distinguish between hepatic and peripheral insulin resistance. These processes are not really suitable for evaluating insulin resistance in daily practice. As a rule, other parameters are used in everyday clinical practice to assess insulin resistance. Preferably, the patient's triglyceride concentration is used, for example, as increased triglyceride levels correlate significantly with the presence of insulin resistance.

To simplify somewhat, in practice it is assumed that people are insulin-resistant if they have at least 2 of the following characteristics:

- 1) overweight or obesity
- 2) high blood pressure
- 3) dyslipidaemia (an altered content of total lipids in the blood)
- 4) at least one close relative in whom abnormal glucose tolerance or type 2 diabetes has been diagnosed.

Overweight means in this instance that the Body Mass Index (BMI) is between 25 and 30 kg/m², the BMI being the quotient of the body weight in kg and the square of the height in metres. For obesity the BMI is more than 30 kg/m².

It is immediately apparent, from the above definition of insulin resistance, that hypotensive agents are suitable and indicated for treating it if, among other things, high blood pressure is found in the patient. One result of the present invention is that some angiotensin II receptor blockers, but particularly telmisartan, are preferred
5 hypotensives by virtue of their property of PPAR-gamma activation, and are suitable for treating insulin resistance even when the patient's blood pressure is not high but normal. Thus, type 2 diabetics can be treated with telmisartan at the same time as receiving a primary or back-up treatment for dyslipidaemia. Conventional dosages of telmisartan significantly reduce the plasma levels of LDL-cholesterol, total cholesterol
10 and/or triglycerides.

As insulin resistance is regarded as a condition which brings about a gradual increase in blood pressure, treatment with telmisartan in spite of normal blood pressure levels can be regarded as high blood pressure prevention.

15

A similar indication of prediabetes is if the conditions for metabolic syndrome are met, the main feature of which is insulin resistance. According to the ATP I/HINCEP Guidelines (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) in the Journal of the American Medical Association
20 285:2486-2497, 2001) metabolic syndrome is present if a patient has at least 3 of the following characteristics:

- 1) Abdominal obesity, defined as a waist measurement of >40 inches or 102 cm in men and >35 inches or 94 cm in women
- 2) Triglyceride levels >150 mg/dl
- 25 3) HDL-cholesterol levels <40 mg/dl in men
- 4) High blood pressure >130/>85 mm Hg
- 5) Fasting blood sugar of >110 mg/dl

This definition of metabolic syndrome immediately shows that hypotensives are suitable for treating it if the patient is found to have high blood pressure, among other
30 things. One result of the present invention is that some angiotensin II receptor blockers, but especially telmisartan, are preferred hypotensives on account of the

property of PPAR-gamma activation, and are suitable for treating insulin resistance even if the patient is not found to have high blood pressure. As metabolic syndrome is also regarded as a condition which causes a gradual rise in blood pressure, its treatment with telmisartan can also be regarded as prevention of high blood pressure, in spite of normal blood pressure levels.

There is also a suspicion of prediabetes if the fasting blood sugar level is above the normal maximum level of 110 mg of glucose per dl of plasma but does not exceed the threshold of 125 mg of glucose per dl of plasma which indicates diabetes.

10 Another indication of prediabetes is abnormal glucose tolerance, i.e. a blood sugar level of 140-200mg of glucose per dl of plasma 2 hours after taking 75 g of glucose after a fast within the scope of a glucose tolerance test.

A triglyceride blood level of more than 150 mg/dl also indicates the presence of pre-diabetes. This suspicion is confirmed by a low blood level for HDL cholesterol. In women, levels below 40 mg per dl of plasma are regarded as too low while in men levels below 50 mg per dl of plasma are regarded as too low. Triglycerides and HDL cholesterol in the blood can also be determined by standard methods in medical analysis and are described for example in Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000. A suspicion of prediabetes is further confirmed if the fasting blood sugar levels also exceed 110 mg of glucose per dl of plasma. If the blood levels measured are in the region of these threshold values, the ratio of the waist measurement to the hip measurement can be used as an additional aid to make the decision. If this ratio exceeds a value of 0.8 in women or 1 in men, treatment is indicated.

Angiotensin II receptor antagonists are particularly indicated for treating diabetes or suspected prediabetes if hypertension also has to be treated. This is the case if the systolic blood pressure exceeds a value of 140 mm Hg and diastolic blood pressure exceeds a value of 90 mm Hg. If a patient is suffering from manifest diabetes it is currently recommended that the systolic blood pressure be reduced to a level below 130 mm Hg and the diastolic blood pressure be lowered to below 80 mm Hg. To

achieve these levels it may be indicated in certain cases to combine angiotensin II receptor antagonists with a diuretic or a calcium antagonist. The term "diuretic" included thiazides or thiazide analogues such as hydrochlorothiazides (HCTZ), clopamide, xipamide or chlorthalidone, aldosterone antagonists such as
5 spironolactone or eplerenone and also other diuretics suitable for treating high blood pressure such as furosemide and piretanide, and combinations thereof with amiloride and triamterene.

The present invention means that for subjects being treated for increased blood
10 pressure, angiotensin II receptor antagonists such as telmisartan are indicated whenever the development of diabetes is to be prevented or manifest diabetes is to be treated.

In only 10% of all cases of elevated blood pressure (secondary hypertension) is it
15 possible to determine an identifiable cause such as e.g. kidney disease. As a rule, secondary hypertension can be remedied by treating and removing the cause. However, in almost 90% of all cases it is primary hypertension, the exact cause of which is not known and which therefore cannot be directly cured. The negative effects of elevated blood pressure can be reduced by changing lifestyle and correct
20 treatment. The interaction of different risk factors or the combined occurrence of individual risk factors appear to cause high blood pressure. In particular, the combination of high blood pressure with disorders of the fat and sugar metabolism is observed to an increasing extent. These disorders are often unnoticed to begin with but can be recognised from increased blood levels of triglycerides and glucose and
25 lower blood levels of HDL cholesterol. At a fairly advanced stage they can also be detected in slowly increasing corpulence. These disorders can be explained by increasing insulin resistance. The less effective the insulin, the more the fat and sugar metabolisms are disrupted. The combination of all these disorders in the last analysis increases the probability of contracting the sugar disease diabetes and
30 dying prematurely of heart or vascular disease.

Estimates are based on the supposition that about a third of adults in those parts of the world with an excessive supply of food are affected by the combination of high blood pressure and disorders of the fat and sugar metabolism and that this number will continue to increase. Consequently there is a need for drugs which are capable of helping to slow down or stop the progress of the above-mentioned metabolic disorders at the earliest possible stage and at the same time to obviate the detrimental effects of increased blood pressure on the health.

The present invention also discloses a pharmaceutical composition which can be used both to treat hypertension and to treat manifest type 2 diabetes or the first signs of the complex metabolic disorder of prediabetes. Thus, the invention also includes diabetes prevention in patients who are being treated for high blood pressure. If therefore a suitable angiotensin II receptor antagonist such as telmisartan is used immediately to control blood pressure as soon as one of the above-mentioned signs of prediabetes is present, the onset of manifest type 2 diabetes can be delayed or prevented.

Angiotensin II receptor antagonists which are suitable within the scope of the present invention are compounds for which binding to the PPARgamma ligand binding domain can be ruled out by *in vitro* tests (cf. Example 1), while they activate the expression of a stably transfected luciferase gene at cellular level, i.e. after the addition of a stably transformed PPARgamma reporter cell line to the culture medium (cf. Example 3).

- Suitable angiotensin II receptor antagonists also exhibit
- no *in vitro* binding to the ligand binding domain of a human PPARgamma receptor, but lead to the
 - induction of a luciferase activity when they are added to the culture medium of a stably transformed PPARgamma reporter cell line which
- a) expresses a fusion protein consisting of the ligand binding domain of the human PPARgamma transcription factor and the yeast GAL4 DNA binding domain and

21
22

- b) a luciferase gene under the control of a five-times repeated yeast Gal4 binding site.

The preparation of a PPARgamma reporter cell line of this kind is described in Example 2.

5

There is no *in vitro* binding to the ligand binding domain of the human PPARgamma2 receptor if it cannot be detected in an AlphaScreen (Ullmann EF et al, Proc Natl Acad Sci USA (1994) 91:5426-5430). Instead of an Alpha Screen, an SPA assay (Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225) or an NMR investigation (Johnson BA et al., J Mol Biol (2000) 298:187-194) may also be carried out. As a rule, binding to the receptor cannot be detected by any of these methods.

A comprehensive list of angiotensin II receptor antagonists can be found on pages 7-18 of WO 95/26188. Angiotensin II receptor antagonists are described *inter alia* in
15 EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, US 4,355,040 and US 4,880,804. Forms which are frequently mentioned are sartans, such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan or valsartan. Those which are
20 particularly preferred according to the present invention are Irbesartan, losartan und telmisartan. The best results are clearly obtained with telmisartan and the salts thereof. The formulations produced contain an equivalent of 20-200 mg, preferably 20, 40, 80, 120, 160 or 200 mg of the free acid of the active substance. If the active substance is combined with HCTZ or chlorthalidone, the formulation contains 10-
25 50 mg, preferably 50, 25 or 12.5 mg of the diuretic.

The advantageous activity of individual angiotensin II antagonists disclosed within the scope of this invention is particularly marked for the active substance telmisartan. If it appears useful or necessary to use an angiotensin II receptor blocker in conjunction
30 with one or more other therapeutic active substances, telmisartan is a preferred angiotensin II receptor blocker, as it combines a blood pressure lowering and metabolic activity in a single active substance, e.g. an antidiabetic activity which also

- helps to prevent diabetes. For this reason, preformulated active substance combinations of telmisartan with HMG-Co A reductase inhibitors such as simvastatin or atorvastatin constitute a major further development in the treatment of cardiovascular, cardiopulmonary, pulmonary or renal diseases, but also in the
- 5 treatment of dyslipidaemia, osteoporosis or Alzheimers. This also applies to active substance combinations of telmisartan with rosiglitazone or pioglitazone or repaglinide or metformin or a DPP4 inhibitor in the treatment of diabetes. Telmisartan must also be regarded as a preferred RAS inhibitor in the treatment of high blood pressure with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) combined with a
- 10 calcium antagonist such as amlodipine or nifedipine or an aldosterone antagonist such as spironolactone or eplerenone. The combination with an aldosterone antagonist such as eplerenone also represents an important development in the treatment or prevention of weak heart or heart attack.
- 15 In addition to raised blood pressure, lipid metabolism disorders (dyslipidaemias) and diabetes mellitus also mean an increased risk of stroke, with the result that telmisartan, also in conjunction with thrombocyte aggregation inhibitors such as clopidogrel or dipyridamole and additionally combined with acetylsalicylic acid (ASA), also constitutes a preferred combination partner, particularly for preventing strokes.
- 20 For this purpose dipyridamole can be used in a dosage from 50 to 750 mg, preferably from 100 to 500 mg and particularly from 200 to 450 mg. ASA may be used in a dosage from 10 to 200 mg, preferably from 25 to 100 mg and particularly from 30 to 75 mg.
- 25 Therefore the present invention further relates to pharmaceutical compositions containing telmisartan or one of the salts thereof combined with
- amlodipine or nifedipine,
 - eplerenone or spironolactone,
 - simvastatin or atorvastatin,
 - 30 • rosiglitazone or pioglitazone or repaglinide or metformin,
 - dipyridamole or clopidogrel, optionally combined with acetylsalicylic acid,

- a sulphonylurea,
 - an aldosterone antagonist,
 - an HMG-Co A reductase inhibitor,
 - a DPP4 inhibitor or
- 5 • a thrombocyte aggregation inhibitor,

and the preparation thereof. These preformulated combinations of active substances are generally incorporated with one or more formulation adjuvants such as mannitol, sorbitol, xylitol, saccharose, calcium carbonate, calcium phosphate, lactose, croscarmellose sodium salt (cellulose carboxymethylether sodium salt, cross-linked),

10 crospovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose (low-substituted), maize starch, polyvinylpyrrolidone, copolymers of vinylpyrrolidone with other vinyl derivatives (copovidone), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, microcrystalline cellulose or starch, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, talc, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate

15 phthalate, polyvinyl acetate, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethyleneglycol, propyleneglycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

20

Tablets may be obtained for example by mixing the active substance or substances with one or more excipients and subsequently compressing them. The tablets may also consist of several layers. Examples of excipients are

- inert diluents such as mannitol, sorbitol, xylitol, saccharose, calcium carbonate, calcium phosphate and lactose;
- 25
- disintegrants such as croscarmellose sodium salt (cellulose carboxymethylether sodium salt, cross-linked), crospovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose (low-substituted) and maize starch;
 - binders such as polyvinylpyrrolidone, copolymers of vinylpyrrolidone with other vinyl derivatives (copovidone), hydroxypropylcellulose,
- 30
- hydroxypropylmethylcellulose, microcrystalline cellulose or starch;
 - lubricants such as magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and talc;
 - agents for achieving delayed release such as hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate and polyvinyl acetate; and
- 35
- pharmaceutically permitted colourings such as coloured iron oxides.

Blocking aldosterone reduces the mortality and morbidity in patients with pronounced weakness of the heart. If patients who are being treated with ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics or beta-blockers for symptomatic weak heart and left ventricular failure suffer a myocardial infarct, it can be shown that additional treatment with the selective aldosterone blocker eplerenone improves their chances of survival and leads to a reduction in later hospital admissions (NEJM 348:1309-1321, 2003). The group of patients investigated also included diabetic patients who had left ventricular failure but no symptomatic weakness of the heart, as for this group of patients the risk of a cardiovascular event was similar to that of a patient with left ventricular failure and a symptomatic weakness of the heart. If this is taken into consideration, the discovery of the antidiabetic effect of the angiotensin II receptor blocker telmisartan disclosed here means that combining it with eplerenone in the after-treatment of a myocardial infarct is indicated particularly in patients who are already suffering from diabetes and in any case diabetic proteinuria or who are suspected of being pre-diabetic. The present invention therefore also relates to pharmaceutical formulations in which the two active substances telmisartan and eplerenone are combined, e.g. one equivalent of 40-320 mg, preferably 80 or 160 mg of telmisartan and one equivalent of 20-200 mg, preferably 25 or 50 mg of eplerenone. A preferred formulation consists of two-layer tablets. For treating patients showing symptoms of both dyslipidaemia (e.g. hypertriglyceridaemia or hypercholesterolaemia) the additional combination with a lipid lowering agents such as simvastatin or atorvastatin in the usual dosage of 2.5-40 mg, preferably 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 or 40 mg is frequently a good idea. A corresponding formulation of telmisartan, eplerenone and atorvastatin or simvastatin may be prepared, for example, in the form of a three-layer tablet. The active substance eplerenone is used, in particular, in micronised form with a D_{50} particle size of 25-400 microns (cf. WO 00/33847).

Metformin is a tried and tested antidiabetic agent which achieves its main effect by lowering the excessive glucose production in the liver of a diabetic. In monitoring the treatment of diabetes mellitus the HbA1c value, the product of a non-enzymatic glycation of the haemoglobin B chain, is of exceptional importance. As its production

depends essentially on the blood sugar level and the life of the erythrocytes, the HbA1c in the sense of a "blood sugar memory" reflects the average blood sugar levels of the preceding 4-6 weeks. Diabetic patients whose HbA1c value is consistently well adjusted by intensive diabetes treatment (i.e. < 6.5 % of the total haemoglobin in the sample), are significantly better protected against diabetic microangiopathy. Metformin on its own achieves an average improvement in the HbA1c value in the diabetic of the order of 1.0 – 1.5 %. This reduction of the HbA1C value is not sufficient in all diabetics to achieve the desired target range of < 6.5 % and preferably < 6 % HbA1c. Therefore, additional therapeutic measures are needed to increase the effect of metformin.

Within the scope of the present invention it has surprisingly been found that telmisartan acts as an activator of PPAR-gamma. Thus, telmisartan has the potential to increase the insulin sensitivity of fat, muscle and liver tissue, and thereby lower the blood sugar. This makes telmisartan a particularly suitable combination partner for antidiabetics such as metformin or repaglinide (promoting the release of insulin from the B-cells of the pancreas), as its effect is based on a different principle and thus favourably intensifies the effect of these active substances. Formulations of a combination of repaglinide and telmisartan contain, for example, one equivalent of 0.25 to 5 mg, preferably 0.25 to 2 mg, and most preferably 0.5 or 1 or 2 mg repaglinide and one equivalent of 40-320 mg, preferably 80 or 160 mg of telmisartan.

A combination of telmisartan and metformin is particularly suitable in obese type 2 diabetics as on the one hand metformin unlike other oral antidiabetics does not lead to an increase in body weight, and on the other hand telmisartan reduces insulin resistance as an important feature and cause of the raised blood sugar levels in these type 2 diabetics. In the majority of obese type 2 diabetics and also prediabetics an increase in blood pressure is detected which is also one of the criteria of metabolic syndrome. For this group of patients telmisartan is a preferred antihypertensive the additional properties of which as an insulin sensitizer interact favourably with a tried and tested antidiabetic such as metformin, in order to treat different aspects of the diseases type 2 diabetes, type 2 prediabetes or metabolic

26
27

syndrome or insulin resistance at the same time and in the same way. By the additional administration of telmisartan an additional improvement in the HbA1c value of the order of 0.25 - 2 %, preferably 0.25 - 1% and most preferably 0.25 – 0.5 % can be achieved. An improvement in the HbA1c value of less than 0.25 % of the total

5 haemoglobin constitutes a sensible contribution to the treatment of a type 2 diabetic but is currently not reliably capable of being measured. As the UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) has shown, lowering raised blood pressure is just as effective as a treatment to lower blood sugar in reducing late complications in type 2 diabetics such as nephropathy, neuropathy, retinopathy and all macrovascular

10 complications. Thus, the proposed combination of telmisartan and metformin constitutes a major contribution to the reduction or even prevention of the serious consequences of diabetes.

Formulations of a combination of metformin and telmisartan contain, for example, on

15 equivalent of 450-900 mg, preferably 500 or 850 mg metformin and one equivalent of 40-320 mg, preferably 80 or 160 mg of telmisartan. Metformin hydrochloride dissolves easily and can readily be formulated with excipients such as binders and lubricants. A preferred formulation consists of two-layer tablets. The combination of the preferred quantities of active substance and excipient results in the following

20 compositions:

Table 1: Tablets containing 80 mg telmisartan

	Telmisartan/Metformin	
	80/500 mg	80/850 mg
Metformin hydrochloride (corresponding to 500 mg and 850 mg metformin)	643 mg	1094 mg
Excipients (binders and lubricants) at least	27 mg	46 mg
Telmisartan SD-granules (corresponding to 80 mg telmisartan)	135 mg	135 mg
Excipients consisting of telmisartan tablet matrix (sorbitol and lubricant)	345 mg	345 mg
Total Tablet (at least)	1150 mg	1620 mg

27
28

Table 2: Tablets containing 160 mg of telmisartan

	Telmisartan/Metformin	
	160/500 mg	160/850 mg
Metformin hydrochloride (corresponding to 500 mg and 850 mg metformin)	643 mg	1094 mg
Excipients (binders and lubricants) at least	27 mg	46 mg
Telmisartan SD-granules (corresponding to 160 mg telmisartan)	270 mg	270 mg
Excipients consisting of telmisartan tablet matrix (sorbitol and lubricant)	690 mg	690 mg
Total Tablet (at least)	1630 mg	2100 mg

Formulations of a combination of repaglinide and telmisartan contain, for example,
5 one equivalent of 0.25 to 5 mg, preferably 0.25 to 2 mg, and most preferably 0.5 or 1
or 2 mg of repaglinide and one equivalent of 40-320 mg, preferably 80 or 160 mg of
telmisartan.

Examples:**Example 1: Telmisartan, losartan and Irbesartan do not bind *in vitro* to the PPARgamma ligand binding domain**

5

Protein containing the human PPARgamma-ligand binding domain (LBD) is prepared as a GST fusion protein in *E.coli* and purified by affinity chromatography.

To do this, a DNA section which codes for the amino acids 205-505 of the human PPARgamma2 transcription factor (cf. Genbank entry U79012) is subcloned via the additionally introduced restriction cutting sites BamH I and Xho I into the expression vector pGEX-4T-1 (Amersham) and the sequence of the section is monitored. The fusion protein is expressed in the *E.coli* strain BL21(DE3) recommended for pGEX vectors after induction with 0.2mM IPTG for 4 hours at 25°C. The bacteria are pelleted after the induction and frozen in batches in PBS, pH 7.4. After opening up in a French Press, the dissolved GST-PPARgamma-LBD-fusion protein is purified using a GSTrap column (Pharmacia). Elution is carried out by the addition of 20mM reduced glutathione.

10

The GST-PPARgamma-LBD-protein fractions are desalinated using a HiTrap desalting column (Pharmacia) and the protein concentration is determined using a standard assay.

15

Protein containing the human RXRalpha ligand binding domain (LBD) is prepared as a His tag fusion protein in *E.coli* and purified by affinity chromatography.

To do this a DNA section which codes for the amino acids 220-461 of the human RXRalpha transcription factor (cf. Genbank entry NM_002857, nt 729-1457) is subcloned via the additionally introduced restriction cutting sites BamH I and Not I into the expression vector pET28c (Novagen) and the sequence of the section is monitored. The fusion protein is expressed in the *E.coli* strain BL21(DE3) recommended for pET vectors after induction with 0.2mM IPTG for 4 hours at 25°C.

25

The bacteria are pelleted after the expression and frozen in batches in PBS, pH 7.4. After opening up in a French Press, the dissolved His- RXRalpha -LBD-fusion protein is purified using a HiTrap chelating column (Pharmacia). Elution is carried out using a

30

28
30

500 mM imidazole step. The His-RXRalpha -LBD protein fractions are desalinated using a HiTrap desalting column (Pharmacia) and the protein concentration is determined using a standard assay.

5 a) AlphaScreen

Alpha Screen assays were first described in Ullmann EF et al, Proc Natl Acad Sci USA (1994) 91:5426-5430. The measurements carried out within the scope of this Example were carried out as described by Glickman JF et al., J Biomol Screen (2002) 7:3-10. The assay buffer consists of 25mM Hepes pH7.4, 100mM NaCl, 1mM DTT, 0.1% Tween-20, 0.1% BSA. 3nM GST-PPARgamma-LBD fusion protein, 15nM biotinylated LXXLL peptide of the cofactor CBP (corresponding to the peptide disclosed on page 218 of Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225 with an additional N-terminal cysteine), and in each case 10µg/ml of anti-GST-acceptor beads or streptavidine-donor beads (Applied Biosystems) are incubated in a total volume of 12.5µl in the presence of different concentrations of a test substance (in DMSO) for 4 hours at ambient temperature. The final DMSO concentration in the assay is 1% (v/v). A 1% DMSO solution is used as the background control (NSB). The measurement is done using a Packard fusion measuring device.

20

conc. / M	telmisartan		rosiglitazone	
	MW	SD	MW	SD
NSB	619	21	573	17
1.00E-08			820	18
3.00E-08	642	41	1720	48
1.00E-07	606	10	8704	59
3.00E-07	644	56	27176	1232
1.00E-06	677	14	43233	1083
3.00E-06	720	35	52691	3771
1.00E-05	847	82	56366	4303
5.00E-05	1111	135		

Unlike rosiglitazone, a PPARgamma-agonist known from the literature with binding in the LBD, the use of increasing concentrations of telmisartan, losartan and irbesartan (concentrations of up to 50µM) does not result in any direct activation of the PPARgamma-LBD and hence in any significant recruiting of the LXXLL peptide.

b) SPA Assay

A description of the SPA assay format can be found in Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225. The assay buffer consists of 20mM Tris pH 7.5, 25mM KCl, 10mM DTT and 0.2% Triton X-100. 30nM GST-PPARgamma-LBD fusion protein, 30nM His-RXRalpha-LBD, anti-GST-antibody (1:600, Amersham Pharmacia), 0.25mg protein A SPA PVT antibody-binding beads (Amersham Pharmacia), 30nM ³H-labelled rosiglitazone are incubated with dilutions of the test substance for 5 hours at room temperature in a total volume of 100µl. 10µM of unlabelled rosiglitazone is added as background control (NSB) instead of the radioactive rosiglitazone, and the solvent used, e.g. DMSO, is added as the maximum value (Bmax) instead of a test substance.

After the incubation the test preparations are centrifuged for 5 minutes at 2000 rpm in a Hettich Universal 30Rf centrifuge and measured using a Packard TopCount NXT.

conc / M	telmisartan		irbesartan		losartan	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
NSB	217	9	217	9	217	9
Bmax	911	15	911	15	911	15
1.00E-07	837	49	913	54	915	43
3.00E-07	802	28	810	49	835	11
1.00E-06	818	27	815	51	901	10
3.00E-06	818	20	779	26	814	53
1.00E-05	703	30	723	37	787	46
3.00E-05	691	222	648	40	784	96
1.00E-04	545	18	510	81	611	17

In contrast to direct PPARgamma-agonists which bind to the PPARgamma-LBD, no concentration-dependent displacement of the radioactive rosiglitazone from the binding pocket takes place even in the presence of very large excesses of
5 telmisartan, losartan or Irbesartan.

c) NMR investigations

In contrast to a direct PPARgamma ligand, e.g. rosiglitazone, no interaction of the test substance with amino acids in the binding pocket takes place during the
10 measurement of the ¹⁵N TROSY spectrum of the PPARgamma-LBD in the presence of the test substance telmisartan. The amino acids of the binding pocket have the same position in the presence of the test substances as in the absence of a ligand.

15 Example 2: Preparation of a stably transformed PPARgamma reporter cell line

A DNA section which codes for amino acids 205-505 of the human PPARgamma2 transcription factor (corresponding to nucleotides 703-1605 of Genbank sequence U79012) is incorporated into the Multiple Cloning Site of the vector pFA-CMV (Stratagene) via additionally introduced restriction cutting sites BamH I and Hind III
20 and the sequence is verified. The resulting plasmid pFA-CMV/hPPARgamma2-LBD codes N-terminally of the PPARgamma-LBD in the same reading frame for a Gal4 DNA binding domain. In addition the plasmid codes for a neomycin resistance.

The cell line CHO-K1 (ATCC CCL-61) is cotransfected with the plasmids pFA-CMV/hPPARgamma2-LBD and pFR-Luc (Stratagene). pFR-Luc codes for the luciferase gene under the control of a five-times repeated yeast Gal4 binding site. The transfection is carried out with lipofectamine2000 in accordance with the manufacturer's instructions.

After transfection the cells are cultivated in medium (Ham's F12 with 10% foetal calf
30 serum) in the presence of 0.5 mg/ml G-418. After six days' cultivation the cells are passaged and kept in culture for another 10 days. The resulting neomycin-resistant colonies are picked out under the microscope and transferred into 96 well-dishes and

cultured. Various transformed cell lines are obtained with the plasmids contained therein (e.g. clone no. 10, 11, 13 etc), which are kept in the culture medium.

- 5 The cell lines are examined for the inducibility of the luciferase gene using a PPARgamma agonist, e.g. rosiglitazone, and react with an increased luciferase signal to stimulation by the PPARgamma agonist.

10 **Example 3: Telmisartan, losartan and Irbesartan activate PPARgamma at cellular level**

- 15 The CHO-K1 cell line derived from the transformed clone 11 of Example 2 is seeded in 96-well flat-bottomed dishes in a density of 3×10^4 cells/200µl/well and cultivated overnight in Ham's F-12 medium with 10% foetal calf serum and 0.5mg/ml G-418. After 24 hours the medium is changed for one without any added G-418.
- 20 The test substances are brought to 100 times the desired concentration with a suitable solvent, e.g. DMSO, and diluted 1:100 with the medium placed in the cell culture plate. The solvent used, e.g. DMSO, is used as the background control in the same concentration.
- 25 24 hours after the addition of the substance the supernatants are discarded and the cells are washed twice with 150µl washing buffer (25mM Tricine, 16.3mM MgSO₄, pH7.8). After the washing steps 50µl of washing buffer with 150µl of luciferase assay buffer (25mM Tricine, 0.5mM EDTA, 0.54mM NaTPP, 16.3mM MgSO₄, 1.2mM ATP, 0.05mM luciferine, 56.8mM 2-mercaptoethanol, 0.1% Triton X-100, pH7.8) are added to each test preparation. Luminescence is measured after a five minute wait using a Packard TopCount NXT. The luciferase activity is obtained by integrating the relative luciferase units (RLU) of the first ten seconds after the start of measurement.

conc / M	telmisartan		irbesartan		losartan		rosiglitazone	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
NSB	466	188	466	188	466	188	741	141
1.00E-08							2761	178
3.00E-08							8256	708
1.00E-07							35265	2947
3.00E-07	760	255	491	70	874	475	86859	6139
1.00E-06	2859	455	657	65	589	70	106252	30018
3.00E-06	24498	2290	1028	342	672	88	143232	14064
1.00E-05	61397	7853	3292	556	709	163	150989	24245
3.00E-05	58790	2055	22133	4202	3271	585		
1.00E-04			29600	6936	11322	1668		

The angiotensin II receptor antagonist telmisartan brings about a particularly potent activation of the PPARgamma pathway in the PPARgamma reporter cell line.

Activation by other angiotensin II receptor antagonists such as losartan and

5 irbesartan takes place only at higher test concentrations and to a lesser extent.

Example 4: Experiments with 3T3-L1 adipocytes and PC12W cells

3T3-L1 mouse preadipocytes are cultivated in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) with 10% foetal calf serum (FBS). PC12W cells are cultivated in DMEM with
10 5% FBS and 10% equine serum. In both cases the media contain 1% penicillin / streptomycin.

The differentiation of adipocytes is induced 2-3 days after cell confluence by adding a differentiating solution. This contains

- 15 1µmol/L of dexamethasone,
- 0.5mmol/L of 3-isobutyl-1-methylxanthine,
- 1.67µmol/L of insulin, and
- 10% FBS.

For comparison, differentiation is also induced with a differentiating solution which additionally contains telmisartan. After 48 hours (day 2) the medium is replaced by

20 DMEM containing 10% FBS and 1.67 µmol/L of insulin or 10% FBS and 1.67 µmol/L

insulin and telmisartan. Then the cells are stimulated for another 48 hours before finally being analysed (day 4).

Lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes

- 5 Cells are washed with PBS and fixed with a 3.7% formaldehyde solution for 2 minutes. After fixing, the cells are stained for 1 hour at ambient temperature with a 0.5% stock solution of Oil Red-O in isopropanol diluted 3:2 with water. After washing, the cells are examined under a light microscope.
- 10 10µmol/L of telmisartan bring about an increased accumulation of lipids which is made visible by increased staining with Oil Red-O. The differentiation of 3T3-L1 adipocytes is also promoted by telmisartan.

Stimulation of the aP2 expression in 3T3-L1 cells

- 15 RNA isolation, reverse transcription and quantification of gene expression are carried out using an ABI 7000 sequence detection system for real time PCR (described in Janke et al, Diabetes 51:1699-707, 2002). The endogenous control used for the real time PCR consists of the household genes 18S rRNA and hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (hprt).
- 20 The induction observed is dependant on the concentration of telmisartan used. 10µmol/L of telmisartan stimulate the expression of the adipogenic marker gene Adipose Protein 2 (aP2) in 3T3-L1 cells by a factor of 3.1 ± 0.3 ($p < 0.01$). By comparison, a concentration of 10µmol/L of the PPARgamma ligand pioglitazone stimulates aP2 expression by a factor of 4.5 ± 1 ($p < 0.01$).

Transcription Reporter Assays

- 25 In order to investigate whether the induction of the adipogenesis by telmisartan is the result of stimulation of the PPARgamma activity, transfection experiments are carried out with PPRE (PPAR Response Element) Reporter constructs. The transient transfection and the luciferase assays used are described in Kintscher et al, Circ Res. 91:e35-44, 2002. 3T3-L1 adipocytes (day 4) or PC12W cells are transfected
- 30 with Lipofectamine 2000 (Invitrogen) in the presence of 1µg (for 3T3-L1 cells) or

50ng (for PC12W cells) of a reporter construct, PPARgamma2 and RXRalpha expression vectors and 10 ng of a Renilla Luciferase Reporter control vector. The reporter construct is a fusion of 3xAcyl-CoA oxidase PPAR Response Element (PPRE) with Tk-luciferase. The PPARgamma2 and RXRalpha expression vectors used correspond to the vectors described by Elbrecht et al, Biochem Biophys Res Com 224: 431-437, 1996 and Joseph et al, J Biol Chem 277(13): 11019-11025, 2002. The Luciferase Reporter control vector is the plasmid pRL-CMV (Promega). After 4 hours the transfection medium is replaced by DMEM with 10% FBS which additionally contains telmisartan, pioglitazone or the carrier DMSO. Luciferase activity is measured after 24 hours.

Treatment of 3T3-L1 adipocytes with 10µmol/L telmisartan leads to the induction of the transcriptional activity of PPARgamma by a factor of 3.4 ± 0.9 ($p < 0.05$) compared with induction by a factor of 5.2 ± 1.1 by 10µmol/L pioglitazone.

PC12W cells are AT₁-receptor-deficient. PPARgamma 2 and its heterodimeric partner RXRalpha are overexpressed in PC12W cells and the PPARgamma-dependent transcription is measured in the presence and absence of 10µmol/L telmisartan or pioglitazone. As PC12W cells do not express PPARgamma, no regulation of the PPARgamma activity is measured in the absence of exogenous PPARgamma2 / RXRalpha. After overexpression of the PPARgamma 2 / RXRalpha heterodimer, however, telmisartan also induces the PPARgamma activity by a factor of 1.9 ± 0.4 ($p < 0.05$) in the AT₁-receptor-deficient PC12W cells. By comparison, pioglitazone induces PPARgamma activity by a factor of 4.2 ± 1.4 ($p < 0.01$). This demonstrates that the activation of the PPARgamma activity by telmisartan takes place independently of the blocking of the AT₁-receptor.

The data also show that telmisartan concentrations which are necessary in order to stimulate the PPARgamma activity can be achieved in the blood plasma of patients being treated with telmisartan for high blood pressure. This means that high blood pressure treatment with telmisartan is also additionally able to improve insulin sensitivity, which has a positive effect on the blood sugar level.

Example 5: Examples of formulations

Tablet 1

5 Tablets having the following composition are obtained by direct compression of the telmisartan sodium salt with excipients and magnesium stearate:

	Ingredients:	mg
	telmisartan sodium salt	41.708
10	mannitol	149.542
	microcrystalline cellulose	50.000
	croscarmellose sodium salt	5.000
	magnesium stearate	3.750
	total	250.000

Tablet 2

Tablets having the following composition are obtained by direct compression of the telmisartan sodium salt with excipients and magnesium stearate:

20	Ingredients:	mg
	telmisartan sodium salt	83.417
	sorbitol	384.083
	polyvidone K25	25.000
25	magnesium stearate	7.500
	total	500.000

Tablet 3

30 Hydrochlorothiazide, telmisartan sodium salt, sorbitol and red iron oxide are mixed in a free fall blender, passed through a 0.8 mm screen and, after the addition of magnesium stearate, processed in a free fall blender to obtain a powdered mixture.

This combination of active substances and excipients is then compressed with a suitable tablet press (e.g. Korsch EK0 or Fette P1200) to form tablets. Tablets with

37
38

the following composition are obtained, the quantity of telmisartan sodium salt contained in each tablet corresponding to a quantity of 80 mg of the free acid of telmisartan.

Ingredient	mg/tablet	%
telmisartan sodium salt	83.417	13.903
hydrochlorothiazide	12.500	2.083
sorbitol	494.483	82.414
red iron oxide	0.600	0.100
magnesium stearate	9.000	1.500
total	600.000	100.000

5

The telmisartan sodium salts of the tablets of the three batches dissolves in 900 ml of 0.1 M phosphate buffer, pH 7.5, at a rate of $92 \pm 1.5 \%$, $96 \pm 1.8 \%$ and $100 \pm 1.0 \%$, respectively, after 30 minutes stirring (75 rpm). The hydrochlorothiazide dissolves in 900 ml of 0.1 M HCl (100 rpm) after 30 minutes at a rate of $69 \pm 6.3 \%$, $72 \pm 2.1 \%$ and $78 \pm 1.8 \%$, respectively.

10

Patent Claims:

1. Use of an angiotensin II receptor antagonist or one of the salts thereof for preparing a pharmaceutical composition for treating people in whom type 2 diabetes mellitus has been diagnosed or who are suspected of prediabetes, for preventing diabetes or for treating metabolic syndrome and insulin resistance in patients with normal blood pressure.
2. Use according to claim 1, characterised in that in the subjects to be treated the fasting blood sugar level exceeds 125 mg glucose per dl of plasma.
3. Use according to claim 1, characterised in that in the subjects to be treated the fasting blood sugar level is 110-125 mg glucose per dl of plasma.
4. Use according to claim 1, characterised in that in the subjects to be treated a blood sugar level of more than 200 mg of glucose per dl of plasma is measured 2 hours after taking 75 g of glucose on an empty stomach.
5. Use according to claim 1, characterised in that in the subjects to be treated a blood sugar level of 140-200 mg of glucose per dl of plasma is measured 2 hours after taking 75 g of glucose on an empty stomach.
6. Use according to claim 1, characterised in that in the subjects to be treated the blood level for triglycerides exceeds 150 mg/dl.
7. Use according to claim 6, characterised in that in the subjects to be treated the blood level for HDL is less than 40 mg per dl of plasma in women and less than 50 mg per dl of plasma in men.
8. Use according to claims 6 und 7, characterised in that in the subjects to be treated the fasting blood sugar level exceeds 110 mg glucose per dl of plasma.
9. Use according to claims 1-8, characterised in that in the subjects to be treated the systolic blood pressure exceeds a value of 140 mm Hg and the diastolic blood pressure exceeds a value of 90 mm Hg.

10. Use according to claims 1, 2 und 4, characterised in that in the subjects to be treated the systolic blood pressure exceeds a value of 130 mm Hg and the diastolic blood pressure exceeds a value of 80 mm Hg.
- 5 11. Use according to claims 1-10, characterised in that in the subjects to be treated the ratio of waist measurement to hip measurement in women exceeds a value of 0.8 in women and a value of 1 in men.
- 10 12. Use according to claim 1, characterised in that the angiotensin II receptor antagonist has the property of activating the expression of a stably transfected luciferase gene after the addition of a stably transformed PPARgamma reporter cell line to the culture medium, without binding *in vitro* to the PPARgamma ligand binding domain.
- 15 13. Use according to claim 12, characterised in that the angiotensin II receptor antagonist does not exhibit any binding *in vitro* to the ligand binding domain of a human PPARgamma receptor while the angiotensin II receptor antagonist leads to the induction of a luciferase activity when it is added to the culture medium of a stably transformed cell line which expresses a fusion protein consisting of the ligand binding domain of the human PPARgamma transcription factor and the yeast GAL4 DNA binding domain and contains a luciferase gene under the control of a five-times repeated yeast Gal4 binding site.
- 20 14. Use according to claim 1, characterised in that the angiotensin II receptor antagonist is the active substance telmisartan.
- 25 15. Use according to claim 1, characterised in that the formulation of the pharmaceutical composition contains 20-200 mg telmisartan.
16. Use according to claim 1, characterised in that the angiotensin II receptor antagonist is combined with a diuretic.
- 30 17. Use according to claim 16, characterised in that the formulation of the pharmaceutical composition contains 10-50 mg of HCTZ or chlorthalidone.

18. Method of treating people in whom type 2 diabetes mellitus has been diagnosed or who are suspected of prediabetes, for preventing diabetes or for treating metabolic syndrome and insulin resistance in patients with normal blood pressure, characterised in that a pharmaceutical composition which contains an angiotensin II receptor antagonist is administered.
- 5
19. Method according to claim 18, characterised in that the angiotensin II receptor antagonist is the active substance telmisartan.
20. Pharmaceutical composition containing telmisartan in conjunction with
- a) amlodipine or nifedipine,
- 10 b) eplerenone or spironolactone,
- c) simvastatin or atorvastatin,
- d) rosiglitazone or pioglitazone or repaglinide or metformin,
- e) dipyridamole or clopidogrel, optionally combined with acetylsalicylic acid, a sulphonylurea,
- 15 f) an aldosterone antagonist,
- g) an HMG-Co A reductase inhibitor,
- h) a DPP4 inhibitor,
- i) a sulphonylurea or
- j) a thrombocyte aggregation inhibitor.
- 20

Uso de antagonistas del receptor de angiotensina II

La invención entra en el área de los antagonistas del receptor de la angiotensina II y se refiere a su uso para el tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes o sospecha de prediabetes, para la prevención de la diabetes o para el tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en pacientes con tensión arterial normal.

La diabetes mellitus de tipo 2 es la manifestación de dos fenómenos patofisiológicos, a saber, una secreción reducida de insulina de las células beta del páncreas y una resistencia a la insulina de los órganos blanco hígado, musculatura esquelética y tejido graso. Por lo general, hay un trastorno complejo de ambos componentes. La enfermedad se diagnostica como hiperglucemia en ayunas, es decir, la concentración de azúcar en sangre después de un ayuno de 10-12 horas está por encima del valor límite de 125 mg de glucosa por dl de plasma. Es posible un tratamiento dirigido de la diabetes manifiesta de tipo 2 por medio de compuestos de la clase de sustancias de las tiazolidindionas (glitazonas). Estos compuestos mejoran la utilización de la insulina circulante y llevan así a una disminución de los valores de azúcar en sangre (sensibilizadores de insulina). Al mismo tiempo, se reducen los elevados niveles de insulina por medio de mecanismos de reacomplamiento, aliviando el páncreas. Los sensibilizadores de insulina, tales como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, despliegan esta acción por medio de unión con determinados receptores nucleares, denominados PPAR-gamma (*Peroxisomal Proliferator Activated Receptor*, receptor activado del proliferador de peroxisomas). Actúan como reguladores de la transcripción de una serie de genes que son importantes para el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. A través de esta función, los ligandos PPAR-gamma como las prostaglandinas o las tiazolidindionas sintéticas (glitazonas) pueden contribuir con el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Uno de los mecanismos principales de la reducción de la glucosa por medio de ligandos PPAR-gamma es la inducción de la diferenciación de adipocitos. La diferenciación adipocítica incrementada y la remodelación del tejido graso, provocadas a través de los ligandos PPAR-gamma, llevan a un desvío o una redistribución de ácidos grasos libres de la musculatura esquelética en el tejido graso, aumentando de esta manera el metabolismo de la glucosa en los músculos.

Dado que al momento de la diagnosis, por ejemplo uno de cada dos pacientes con diabetes de tipo 2 presenta un síntoma de enfermedad cardíaca coronaria, se presumen las causas de la diabetes progresivamente en un trastorno metabólico complejo que se puede manifestar por una serie de factores de riesgo, tales como tolerancia

alterada a la glucosa, mayor azúcar en sangre en ayunas, resistencia a la Insulina, hipertensión, dislipidemia o adiposidad sobre todo en el área del tronco, cara y cuello. Está particularmente marcada la predominancia de una resistencia a la Insulina en pacientes con hipertrigliceridemia y bajo colesterol HDL. Se habla de prediabetes de tipo 2, síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de resistencia a la Insulina. En una primera fase, una respuesta a la Insulina reducida de los órganos blanco origina un aumento de la secreción de Insulina del páncreas para mantener el nivel de azúcar en sangre en el intervalo normal. Después de varios años de una producción de insulina excesiva o creciente, sucede que la distribución de la Insulina por las células beta del páncreas ya no puede ser aumentada. Así comienza la fase de la tolerancia alterada a la glucosa. El organismo ya no puede captar suficientemente rápido los valores pico de la glucosa. Si el azúcar en sangre en ayunas sigue siendo alto, entonces la diabetes se hace manifiesta.

El documento WO 95/06410 revela el uso de los antagonistas del receptor de la angiotensina II para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo las enfermedades autoinmunes sistémicas. Como uno de varios ejemplos para las enfermedades autoinmunes sistémicas, se menciona la diabetes. A las enfermedades autoinmunes se les asigna la diabetes mellitus de tipo 1 que aparece, la mayoría de las veces, en jóvenes de menos de 30 años, y con una correspondiente disposición genética, bajo la influencia de diversos factores, se produce una insulinitis con posterior destrucción de las células B, de modo que el páncreas sólo puede producir muy poca insulina o bien no puede producirla. La diabetes mellitus de tipo 2 no es considerada una enfermedad autoinmune.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II se usan para el tratamiento de hipertensión, así como de daños posteriores de órganos terminales cardiovasculares que se asocian con la hipertensión. En la literatura especializada, se clasifican, por lo general, como metabólicamente neutros. Henriksen et al. informan acerca de una mejora de la sensibilidad a la Insulina en el modelo animales a través del principio activo Irbesartano (Hypertension 38:884-90, 2001).

El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición medicamentos que se pueden usar tanto para el tratamiento de una diabetes manifiesta de tipo 2, como también para el tratamiento de los primeros síntomas del trastorno metabólico complejo de la prediabetes y, así, para la prevención de una diabetes mellitus de tipo 2.

En el marco de la presente invención, se halló ahora, sorprendentemente, que algunos pocos antagonistas del receptor de la angiotensina II y sus sales, además de la conocida acción hipotensiva, pueden elevar en un sistema celular la expresión de genes, de cuya transcripción se sabe que es regulada por el receptor PPARgamma.

5 Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y la prevención de la diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. A fin de garantizar condiciones comparables, se observa y cuantifica este efecto en el marco de la presente invención con ayuda de una línea celular establemente transformada (comp. Ejemplo 2). En este caso se trata de células CHO que representan una transformación

10 con dos construcciones génicas. La primera de estas construcciones codifica el gen de luciferasa de *Photinus pyralis* (de Wet JR, Mol Cell Biol (1987) 7:725) bajo el control de un promotor sintético con una quintuple repetición de un sitio de unión de levadura Gal4 (comp. secuencia de banco de genes AF058756). La segunda construcción codifica una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión de ligandos del factor de transcripción humano PPARgamma2 (comp. secuencia de banco de genes U79012), así como el dominio de unión de ADN de levadura GAL4 (aminoácidos 1-147; Sadowski I, Nucleic Acids Res (1989) 17:7539).

15 La inducción de la transcripción de los genes regulados por PPARgamma es conocida por las tiazolidindionas utilizadas como antidiabéticos (por ejemplo, rosiglitazonas) y activada por su unión con el receptor PPARgamma y su activación. En el marco del sistema de ensayo aplicado aquí, esta acción como cuantificarse como actividad de luciferasa inducida de la línea celular transformada. La misma inducción de la actividad de una luciferasa no se presenta en el caso de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, contrariamente a lo esperado, por unión del principio activo con

20 el receptor PPARgamma. La inducción es particularmente marcada para el principio activo telmisartano. Una unión de por ejemplo telmisartano con el receptor PPARgamma no puede ser detectada en los distintos sistemas de ensayo. Por ello, se presume que el aumento de la afinidad de proteínas de cofactores por PPARgamma por medio de un antagonista del receptor de la angiotensina II como telmisartano también

25 lleva al reclutamiento de las proteínas de cofactores, cuando no existen ligandos PPARgamma sintéticos de gran afinidad. Esto produce luego una activación de la transcripción de genes mediada a través de estos cofactores que son regulados por el receptor PPARgamma. Como la inducción de estos genes es responsable de la acción antidiabética de las tiazolidindionas, se puede partir del hecho de que la inducción de

30 estos genes por antagonistas del receptor de la angiotensina II como telmisartano

35

despliega un efecto antidiabético comparable. Así, estos principios activos son apropiados no sólo para el tratamiento de hipertensión, sino también para el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2.

5 El descubrimiento de esta nueva acción terapéutica de los antagonistas del receptor de la angiotensina II y sus sales significa que se pueden emplear para la preparación de un medicamento para el tratamiento de personas, en las que se diagnosticó diabetes mellitus de tipo 2 o se sospecha de prediabetes, para la prevención de la diabetes o para el tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en
10 pacientes con tensión arterial normal. Son apropiados sobre todo para el tratamiento y la prevención de diabetes de tipo 2 y prediabetes de tipo 2. Quedan incluidos el tratamiento y la prevención del síndrome metabólico, el síndrome X o bien el síndrome de resistencia a la insulina. Cuando en el marco de esta invención se hace referencia a las personas por tratar, la presencia del tratamiento o de la prevención de la persona está en primer lugar, pero los principios activos y combinaciones de principios activos
15 aplicados también se pueden emplear de modo correspondiente en la medicina veterinaria en mamíferos.

La diabetes mellitus de tipo 2 se manifiesta en un valor de azúcar en sangre en ayunas que supera 125 mg de glucosa por dl de plasma, y la determinación de los valores de glucosa en sangre representa un procedimiento estándar en la analítica
20 médica de rutina. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa el valor de azúcar en sangre de un diabético es de más de 200 mg de glucosa por dl de plasma. En un ensayo de tolerancia a la glucosa, se administran a la persona por investigar, después de un ayuno de 10-12 horas, 75 g de glucosa por vía oral y se calcula el valor de azúcar en sangre inmediatamente antes de la ingesta y 1 ó 2 horas después de la ingesta de glucosa. En una
25 persona sana, el valor de azúcar en sangre antes de la ingesta oscila entre 60 y 110 mg por dl de plasma, una hora después de la ingesta, por debajo de los 200 mg por dl y después de 2 horas, por debajo de los 140 mg por dl. Si el valor al cabo de 2 horas es de 140 a 200 mg, se habla entonces de una tolerancia alterada a la glucosa.
30 Es un indicio particularmente contundente de la presencia de una prediabetes cuando se puede comprobar una resistencia a la insulina. Así, puede ser que una persona requiera 2 a 3 veces más cantidad de insulina para mantener la homeostasis de glucosa que otra persona, sin que esto tenga un significado patológico directo. El método más representativo para la determinación de la resistencia a la insulina es el ensayo
35 de clamp euglicémico-hiperinsulinémico. La relación insulina a glucosa se determina

en el marco de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se habla de una resistencia a la insulina cuando la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población investigada en segundo plano (definición de la OMS). Algo más económico que la investigación con clamp son los llamados modelos mínimos, en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso, se miden en intervalos temporalmente establecidos las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre, calculando a partir de ello la resistencia a la insulina. Otro método de determinación es el modelo matemático HOMA. La resistencia a la insulina se calcula a través de la glucosa en plasma en ayunas y la concentración de insulina en ayunas. En el marco de este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica. Para una evaluación de la resistencia a la insulina en la práctica diaria, estos procedimientos son poco apropiados. En la vida diaria clínica se toman, por lo general, otros parámetros para calcular la resistencia a la insulina. Para ello, se prefieren tomar, por ejemplo, las concentraciones de los triglicéridos del paciente, ya que elevados niveles de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de una resistencia a la insulina.

En la práctica, se parte, simplificando un poco, del hecho de que las personas son resistentes a la insulina cuando presentan por lo menos 2 de las siguientes propiedades:

- 1) sobrepeso u obesidad
- 2) hipertensión
- 3) dislipidemia (contenido alterado de la sangre en lípidos totales)
- 4) por lo menos un pariente de primer grado al que se hubiera diagnosticado una tolerancia a la glucosa alterada o diabetes de tipo 2.

Sobrepeso significa aquí que el índice de masa corporal (*Body Mass Index* - BMI) está comprendido entre 25 y 30 kg/m², siendo el BMI el cociente del peso corporal en kg y del cuadrado de la estatura en metros. En caso de obesidad, el BMI es mayor que 30 kg/m².

De la definición anterior de la resistencia a la insulina se ve claramente que para su tratamiento se indican y son apropiados agentes hipotensivos cuando en el paciente se comprueba, por ejemplo, la propiedad hipertensión. Un resultado de la presente invención es que algunos bloqueantes del receptor de la angiotensina II, pero sobre todo telmisartano, representan agentes hipotensivos preferidos debido a la propiedad de la activación PPAR-gamma, que también son apropiados para el tratamiento de resistencia a la insulina, cuando en el paciente no se comprueba una hipertensión,

sino una tensión arterial normal. De esta manera se puede aplicar un tratamiento de diabéticos de tipo 2 con telmisartano simultáneamente con el tratamiento o el tratamiento de soporte de una dislipidemia. Las dosis usuales de telmisartano ocasionan una significativa reducción de los valores en plasma de colesterol LDL, colesterol total y/o triglicéridos.

Como la resistencia a la insulina se considera un estado que ocasiona un progresivo aumento de la tensión arterial, su tratamiento con telmisartano puede considerarse una prevención de la hipertensión, pese a valores de tensión arterial normales.

Un indicio similar de la prediabetes es cuando se cumplen las condiciones para el síndrome metabólico, cuya característica principal es la resistencia a la insulina. De acuerdo con las directivas ATP IHIINCEP (*Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)* en el *Journal of the American Medical Association* 285:2486-2497, 2001), se habla del síndrome metabólico cuando un paciente presenta por lo menos 3 de las siguientes características:

- 1) obesidad abdominal, definida como la medida del talle >40 pulgadas o 102 cm en los hombres y >35 pulgadas o 94 cm en las mujeres
- 2) valores de triglicéridos >150 mg/dl
- 3) valores de colesterol HDL <40 mg/dl en hombres
- 4) hipertensión >130/>85 mm Hg
- 5) azúcar en sangre en ayunas de >110 mg/dl

De esta definición del síndrome metabólico se ve claramente que, para su tratamiento, son apropiados los agentes hipotensivos cuando se detectó por ejemplo hipertensión en el paciente. Un resultado de la presente invención es que algunos bloqueantes del receptor de la angiotensina II, pero sobre todo telmisartano, representan agentes hipotensivos preferidos debido a la propiedad de la activación PPAR-gamma, que también son apropiados para el tratamiento de resistencia a la insulina, cuando en el paciente no se comprueba una hipertensión. Como también el síndrome metabólico es considerado un estado que ocasiona un aumento progresivo de la tensión arterial, su tratamiento con telmisartano también puede considerarse una prevención de la hipertensión, pese a valores de tensión arterial normales.

También hay sospecha de prediabetes cuando el valor de azúcar en sangre en ayunas está por encima del valor normal máximo de 110 mg de glucosa por dl de plasma, pero no supera el valor límite relevante para la diabetes de 125 mg de glucosa por dl de plasma. Otro indicio para la prediabetes es una tolerancia alterada a la glucosa, es decir, un valor de azúcar en sangre de 140-200 mg de glucosa por dl de

plasma 2 horas después de ingerir en ayunas 75 g de glucosa en el marco de una prueba de tolerancia a la glucosa.

También un valor en sangre de triglicéridos de más de 150 mg/dl permite suponer la presencia de prediabetes. Esta sospecha se refuerza con valores bajos en sangre de colesterol HDL. En las mujeres, los valores por debajo de 40 mg por dl de plasma, en los hombres, los valores por debajo de 50 mg por dl de plasma deben considerarse demasiado bajos. La determinación de triglicéridos y colesterol HDL en la sangre pertenece también a los procedimientos estándar en la analítica médica y se describe, por ejemplo, en: Thomas L (ed.): Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt del Meno, 2000. Hay mayor sospecha de prediabetes cuando los valores de azúcar en sangre en ayunas superan al mismo tiempo 110 mg de glucosa por dl de plasma. Cuando los valores en sangre medidos están en el intervalo de los valores límite, se puede utilizar como ayuda adicional para la decisión la relación de la medida del contorno a la medida de las caderas. Si esta relación supera en las mujeres el valor de 0,8 o en los hombres, el valor de 1, se indica un tratamiento. Se indican en especial para el tratamiento de diabetes o prediabetes los antagonistas del receptor de la angiotensina II cuando también se debe tratar una hipertensión. Éste es el caso cuando la presión arterial sistólica supera un valor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica supera un valor de 90 mm Hg. Si un paciente ya padece de una diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión arterial sistólica a un valor inferior a 130 mm Hg y la presión arterial diastólica, a un valor inferior a 80 mm Hg. Para alcanzar estos valores, se puede indicar según el caso la combinación de antagonistas del receptor de angiotensina II con un diurético o un antagonista del calcio. El término "diurético" comprende tiazidas o análogos de tiazida, tales como hidroclorotiazidas (HCTZ), clopamidas, xlopamidas o clorotalidonas, antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona o eplerenonas, como también otros diuréticos que son apropiados para el tratamiento de hipertensión, como furosemidas y piretanidas, y sus combinaciones con amiloridas y triamtereno.

La presente invención da a entender que, para personas que son tratadas por una hipertensión, siempre se indican antagonistas del receptor de angiotensina II como telmisartano cuando se debe prevenir el desarrollo de una diabetes o se debe tratar una diabetes manifiesta.

En sólo el 10% de todos los casos de hipertensión (hipertensión secundaria) se puede comprobar una causa identificable como, por ejemplo, una nefropatía. Por tratamiento y eliminación de la causa se puede subsanar, por lo general, la hipertensión

secundaria. Pero en casi el 90% de los casos se trata de una hipertensión primaria, cuya causa exacta no es conocida, no siendo posible así una curación directa. Las repercusiones negativas de la hipertensión pueden reducirse por alteración de las costumbres de vida y un correcto tratamiento. La conjunción de distintos factores de riesgo o la aparición conjunta de distintos factores de riesgo parece causar la hipertensión.

A menudo se observa, sobre todo, la conjunción de hipertensión con trastornos del metabolismo de las grasas y los azúcares. Estos trastornos pasan en principio inadvertidos, pero pueden ser reconocidos por medio de valores elevados de triglicéridos en sangre y glucosa, así como reducidos valores de colesterol HDL en sangre. Se pueden reconocer adicionalmente en un estadio algo más avanzado por una obesidad de progreso lento. Estos trastornos se pueden aclarar por medio de la creciente resistencia a la insulina. Cuanto menos efectiva sea la insulina, tanto más se confunde el metabolismo de grasas y azúcares. La combinación de todos estos trastornos eleva finalmente la probabilidad de padecer de una glucemia y de fallecer prematuramente de una cardiopatía o vasculopatía.

Las estimaciones parten del hecho de que aproximadamente un tercio de los adultos en las regiones de la tierra que tienen superprovisión de alimentos está afectado por la conjunción de una hipertensión con trastornos del metabolismo de grasas y azúcares, y que esta cifra aumentará aún más. De ello resulta una necesidad de medicamentos que están en condiciones de contribuir a enlentecer o detener el avance de los trastornos metabólicos mencionados en una fase lo más temprana posible y, al mismo tiempo, evitar las repercusiones de una hipertensión dañinas para la salud.

La presente invención divulga también un medicamento que se puede usar tanto para el tratamiento de hipertensión, como también para el tratamiento de una diabetes manifiesta de tipo 2 o los primeros síntomas del trastorno metabólico complejo de la prediabetes. De esta manera, la presente invención también comprende la prevención de la diabetes en pacientes que son tratados por hipertensión. Si por ello se usa de inmediato un antagonista apropiado del receptor de angiotensina II como telmisartano para el control de la presión arterial en caso de la presencia de los síntomas mencionados de prediabetes, se puede demorar o impedir así la aparición de una diabetes manifiesta de tipo 2.

En el caso de los antagonistas del receptor de angiotensina II apropiados en el marco de la presente invención, se trata de compuestos para los que se puede excluir una unión con el dominio de unión de ligandos PPARgamma por test *in vitro* (comp. Ejemplo 1), mientras que activan celularmente, es decir, tras añadir al medio de cultivo

4A
50

una línea de células reporteras PPARgamma establemente transformada, la expresión de un gen de luciferasa también establemente transfectado (comp. Ejemplo 3).

Los antagonistas del receptor de angiotensina II apropiados

- no muestran una unión *in vitro* con el dominio de unión de ligandos de un receptor humano PPARgamma, pero llevan a una
- Inducción de la actividad de una luciferasa cuando son agregadas al medio de cultivo de una línea de células reporteras PPARgamma establemente transformadas que
 - a) expresa una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión con ligandos del factor de transcripción PPARgamma humano, así como el dominio de unión de ADN de levadura GAL4, y
 - b) contiene un gen de luciferasa bajo el control de un sitio de unión de levadura Gal4 repetido cinco veces.

La preparación de una línea de células reporteras PPARgamma de este tipo se describe en el Ejemplo 2.

Una unión *in vitro* con el dominio de unión con ligandos del receptor PPARgamma2 humano no existe cuando no puede ser detectada en un AlphaScreen (Ullmann EF et al, Proc Natl Acad Sci USA (1994) 91:5426-5430). En lugar de un AlphaScreen, también se puede realizar un ensayo de SPA (Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225) o un ensayo de RMN (Johnson BA et al., J Mol Biol (2000) 298:187-194). Por lo general, con ninguno de estos procedimientos se puede detectar una unión con el receptor.

En las páginas 7-18 del documento WO 95/26188 se halla una enumeración completa de antagonistas del receptor de angiotensina II. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se describen, entre otros, en los documentos EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475208, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, US 4,355,040 y US 4,880,804. Las formas de realización mencionadas con frecuencia son sartanos, tales como candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, olmesartano, tasosartano, telmisartano o valsartano. Son especialmente preferidos en el marco de la presente invención irbesartano, losartano y telmisartano. Los mejores resultados se logran claramente con telmisartano y sus sales. Las formas de administración preparadas contienen un equivalente de 20-200 mg, con preferencia 20, 40, 80, 120, 160 ó 200 mg del ácido libre del principio activo. Si el principio activo está combinado

con HCTZ o clortalidona, la forma de administración contiene 10-50 mg, con preferencia 50, 25 ó 12,5 mg del diurético.

La ventajosa acción divulgada en esta invención de cada uno de los antagonistas de angiotensina II es particularmente marcada para el principio activo telmisartano.

5 Si la aplicación combinada de un bloqueante del receptor de angiotensina II con uno o varios otros principios activos terapéuticos es conveniente o necesaria, telmisartano representa un bloqueante preferido del receptor de angiotensina II, porque combina en un único principio activo una acción hipotensiva con una metabólica, por ejemplo, una acción antidiabética que también contribuye con la prevención de la diabetes.

10 Por este motivo, las combinaciones de principios activos preformuladas de telmisartano con inhibidores de la HMG-Co A reductasa como simvastatina o atorvastatina implican un desarrollo posterior orientado a la terapia de enfermedades cardiovasculares, cardiol pulmonares, pulmonares o renales, pero también el tratamiento de dislipidemia, osteoporosis o Alzheimer. Esto rige también para combinaciones de principios activos de telmisartano con rosiglitazona o pioglitazona o repaglinida o metformina o un inhibidor de DPP4 en una terapia contra diabetes. También en el tratamiento de la hipertensión con inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en combinación con un antagonista de calcio como amlodipina o nifedipina o un antagonista de la aldosterona como espironolactona o eplerenona, el telmisartano debe ser considerado un inhibidor preferido de RAS. La combinación con un antagonista de la aldosterona como eplerenona también representa para el tratamiento o la prevención de debilidad cardíaca o infarto cardíaco un importante desarrollo ulterior.

Además de la hipertensión, los trastornos del metabolismo de las grasas (dislipidemias) y la diabetes mellitus también implican un elevado riesgo de ataque apopléjico, de modo que el telmisartano también representa en asociación con los inhibidores de la agregación de trombocitos como clopidogrel o dipyridamol, siempre combinado adicionalmente con ácido acetilsalicílico (ASA), una pareja preferida de combinación sobre todo para la profilaxis de un ataque apopléjico. El dipyridamol puede usarse para este fin en una dosis de 50 a 750 mg, con preferencia de 100 a 500 mg y, en especial, de 200 a 450 mg. ASA puede usarse en una dosis de 10 a 200 mg, con preferencia de 25 a 100 mg y, en especial, de 30 a 75 mg.

Por ello, otro objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden telmisartano o una de sus sales en combinación con

- amlodipina o nifedipina,

87
52

- eplerenona o espironolactona,
 - simvastatina o atorvastatina,
 - rosiglitazona o ploglitazona o repaglinida o metformina,
 - dipiridamol o clopidogrel, en todos los casos en combinación con ácido acetilsalicílico,
 - 5 • una sulfonilurea,
 - un antagonista de aldosterona,
 - un Inhibidor de la HMG-Co A reductasa,
 - un inhibidor de DPP4 o
 - 10 • un inhibidor de la agregación de trombocitos,
- así como su preparación. Estas combinaciones preformuladas de principios activos se elaboran, por lo general, con uno o varios excipientes de formulación, tales como manitol, sorbitol, xilita, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, lactosa, sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona,
- 15 na, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución), almidón de maíz, polivinilpirrolidona, copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina o almidón, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato de polivinilo,
- 20 agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido graso como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en preparaciones galénicas usuales, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.
- Se obtienen comprimidos, por ejemplo, por mezcla del o de los principios activos con uno o varios excipientes y posterior compresión. Los comprimidos pueden consistir también en varias capas. Ejemplos de excipientes son
- 25 • diluyentes inertes, tales como manitol, sorbitol, xilita, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y lactosa;
- desintegrantes, tales como sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona, glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución) y almidón de maíz;
- 30 • aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina o almidón;

- lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y talco;
- agentes para lograr el efecto de depósito, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y acetato de polivinilo; y
- colorantes farmacéuticamente aceptables, tales como óxidos de hierro coloreados.

5 El bloqueo de la aldosterona reduce la mortalidad y la morbilidad en pacientes con una marcada debilidad cardíaca. Si los pacientes, tratados por debilidad cardíaca sintomática e insuficiencia cardíaca izquierda con inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina, diurético o beta-bloqueantes, padecen de un infarto de miocardio, se pudo demostrar que el tratamiento adicional con el bloqueante selectivo de aldosterona eplerenona mejora sus oportunidades de supervivencia y lleva a una reducción de posteriores ingresos en el hospital (NEJM 348:1309-1321, 2003). En el grupo de pacientes investigados también se contemplaron los pacientes con diabetes, en los que había una insuficiencia cardíaca izquierda, pero no una debilidad cardíaca sintomática, ya que para este grupo de pacientes el riesgo de un evento cardiovascular es comparativamente igual que en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda y debilidad cardíaca sintomática. Si se tiene en cuenta esto, el descubrimiento aquí divulgado del efecto antidiabético del bloqueante del receptor de la angiotensina II telmisartano significa que está indicada su combinación con eplerenona en el tratamiento posterior de un infarto de miocardio sobre todo en aquellos pacientes que ya padecen de diabetes y en todos los casos de proteinuria diabética, o en los que existe una sospecha de prediabetes. Por ello, es objeto de la presente invención las formas de administración farmacéuticas en las que los dos principios activos telmisartano y eplerenona están combinados, por ejemplo un equivalente de 40-320 mg, con preferencia 80 ó 160 mg de telmisartano y un equivalente de 20-200 mg, con preferencia 25 ó 50 mg de eplerenona. Una forma de administración preferida son los comprimidos bicapa. Para el tratamiento de estos pacientes con simultáneos síntomas de una dislipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia) es conveniente con frecuencia la combinación adicional con un reductor de lípidos como simvastatina o atorvastatina en la dosis usual de 2,5-40 mg, con preferencia 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ó 40 mg. Se puede preparar una forma de administración correspondiente de telmisartano, eplerenona y atorvastatina o simvastatina, por ejemplo, como comprimido tricapa. El principio activo eplerenona se usa sobre todo en forma micronizada con un tamaño de partícula D₅₀ de 25-400 micrones (comp. documento WO 00/33847).

La metformina es un antidiabético de buenos resultados que logra su efecto principal reduciendo la hiperproducción de glucosa en el hígado de un diabético. En el control terapéutico de la diabetes mellitus, el valor HbA1c, el producto de una glicación no enzimática de la cadena de hemoglobina B, un significado sobresaliente. Dado que su formación depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y el tiempo de vida de los eritrocitos, el HbA1c refleja, en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" el nivel medio de azúcar en sangre de las últimas 4-6 semanas. Los pacientes diabéticos cuyo valor HbA1c está bien regulado a largo plazo por una terapia intensiva antidiabética (es decir, < 6,5% de toda la hemoglobina de la muestra), están mucho más protegidos de una microangiopatía diabética. La metformina sola logra en el diabético una mejora media del valor HbA1c en la magnitud de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para llegar al intervalo blanco deseado de < 6,5% y preferentemente < 6% de HbA1c. Por ello, se requieren medidas terapéuticas adicionales para incrementar la acción de la metformina.

En el marco de la presente invención se halló, sorprendentemente, que el telmisartano actúa como activador de PPAR-gamma. De esta manera, el telmisartano posee el potencial de elevar la sensibilidad de la insulina del tejido graso, muscular y hepático para lograr, de esta manera, una reducción del azúcar en sangre. Las formas de administración de una combinación de repaglinida y telmisartano contienen, por ejemplo, un equivalente de 0,25 a 5 mg, con preferencia 0,25 a 2 mg, y con preferencia especial 0,5 ó 1 ó 2 mg de repaglinida y un equivalente de 40-320 mg, con preferencia 80 ó 160 mg de telmisartano.

Una combinación de telmisartano y metformina es particularmente apropiada en los diabéticos adiposos de tipo 2, ya que, por un lado, la metformina no lleva a un aumento del peso corporal contrariamente a otros antidiabéticos orales y, por otro lado, el telmisartano reduce la resistencia a la insulina como característica y causa importante de los elevados niveles de azúcar en sangre en estos diabéticos de tipo 2. En la mayoría de los diabéticos adiposos de tipo 2, como también en los prediabéticos, se comprueba un aumento de la presión arterial que pertenece también a los criterios del síndrome metabólico. Para este grupo de pacientes, el telmisartano implica un antihipertensivo preferido cuyas propiedades adicionales actúan favorablemente como sensibilizante de la insulina con un antidiabético de buenos resultados como metformina, a fin de tratar al mismo tiempo y de la misma manera distintos aspectos de las enfermedades diabetes de tipo 2, prediabetes de tipo 2 o síndrome metabólico o resistencia a la insulina. Con una administración complementaria de telmisartano, se puede lograr

SA
SS.

una mejora adicional del valor HbA1c en la magnitud 0,25 - 2%, con preferencia 0,25 - 1% y con preferencia especial 0,25 - 0,5%. Incluso una mejora del valor HbA1c inferior a 0,25% de la hemoglobina total significa un aporte conveniente al tratamiento de un diabético de tipo 2, pero actualmente no es mensurable de modo confiable. Tal como mostró el estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), una reducción de la hipertensión también es activa como una terapia para reducir el azúcar en sangre, a fin de reducir en los diabéticos de tipo 2 complicaciones tardías, tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, como también todas las complicaciones macrovasculares. De esta manera, la combinación propuesta de telmisartano y metformina implica un aporte esencial a la reducción o incluso al impedimento de las secuelas preponderantes de la diabetes.

Las formas de administración de una combinación de metformina y telmisartano contienen, por ejemplo, un equivalente de 450-900 mg, con preferencia 500 u 850 mg de metformina y un equivalente de 40-320 mg, con preferencia 80 ó 160 mg de telmisartano. Por ello, son objeto de la presente invención las formas de administración farmacéuticas en las que los dos principios activos telmisartano y eplerenona están combinados, por ejemplo un equivalente de 40-320 mg, con preferencia 80 ó 160 mg de telmisartano y un equivalente de 20-200 mg, con preferencia 25 ó 50 mg de eplerenona. Una forma preferida de administración son los comprimidos bicapa. La combinación de las cantidades preferidas de principios activos y excipientes da como resultados las siguientes masas:

Tabla 1: Comprimidos con 80 mg de telmisartano

	Telmisartano / metformina	
	80/500 mg	80/850 mg
Hidrocloreuro de metformina (equivalente a 500 mg u 850 mg de metformina)	643 mg	1094 mg
Excipientes (aglutinantes y lubricantes) al menos	27 mg	46 mg
Granulado de telmisartano SD (equivalente a 80 mg de telmisartano)	135 mg	135 mg
Excipientes de la matriz de comprimidos de telmisartano (sorbitol y lubricantes)	345 mg	345 mg
Total comprimido (por lo menos)	1150 mg	1620 mg

58
56

Tabla 2: Comprimidos con 160 mg de telmisartano

	Telmisartano / metformina	
	160/500 mg	160/850 mg
Hidrocloruro de metformina (equivalente a 500 mg u 850 mg de metformina)	643 mg	1094 mg
Excipientes (aglutinantes y lubricantes) por lo menos	27 mg	48 mg
Granulado de telmisartano SD (equivalente a mg de telmisartano)	270 mg	270 mg
Excipientes de la matriz de comprimidos de telmisartano (sorbitol y lubricantes)	690 mg	690 mg
Total comprimido (por lo menos)	1630 mg	2100 mg

5 Las formas de administración de una combinación de repaglinida y telmisartano contienen, a modo de ejemplo, un equivalente de 0,25 a 5 mg, con preferencia 0,25 a 2 mg, y con preferencia especial 0,5 ó 1 ó 2 mg de repaglinida y un equivalente de 40-320 mg, con preferencia 80 ó 160 mg de telmisartano.

Ejemplos:

10 **Ejemplo 1 Telmisartano, losartano e irbesartano no se unen *in vitro* con el dominio de unión de ligandos PPARgamma**

La proteína que contiene el dominio de unión de ligandos PPARgamma humanos (LBD) se produce como proteína de fusión de GST en E.coli y se purifica por cromatografía por afinidad.

15 Para ello se subclona una sección de ADN que codifica los aminoácidos 205-505 del factor de transcripción PPARgamma2 humano (comp. entrada en banco de genes U79012) a través de los sitios de restricción insertados adicionalmente BamH I y Xho I en el vector de expresión pGEX-4T-1 (Amersham) y se controla la secuencia de la sección. La expresión de la proteína de fusión se realiza en la cepa de E. coli BL21 (DE3) recomendada para vectores pGEX después de la inducción con 0,2 mM
20 de IPTG durante 4 horas a 25°C. Las bacterias se pelletizan después de la inducción y se congelan en porciones en PBS, pH 7,4. Después de la desintegración en una prensa francesa, se purificó la proteína de fusión GST-PPARgamma-LBD disuelta con

ayuda de una columna GSTrap (Pharmacia). La elución se produjo por adición de 20 mM de glutatión reducido.

Las fracciones de proteína GST-PPARgamma-LBD se desalinizan con ayuda de una columna de desalinización HiTrap (Pharmacia) y se determina la concentración de proteínas con un ensayo estándar.

La proteína que contiene el dominio de unión de ligandos RXRalpha humanos (LBD) se produce como proteína de fusión His tag en E. coli y se purifica por cromatografía por afinidad.

Para ello se subclona una sección de ADN que codifica los aminoácidos 220-461 del factor de transcripción RXRalpha humano (comp. entrada en banco de genes NM_002957, nt 729-1457) a través de los sitios de restricción insertados adicionalmente BamH I y Not I en el vector de expresión pET28c (Novagen) y se controla la secuencia de la sección. La expresión de la proteína de fusión se realiza en la cepa de E. coli BL21 (DE3) recomendada para vectores pET después de la inducción con 0,2 mM de IPTG durante 4 horas a 25°C. Las bacterias se pelletizan después de la inducción y se congelan en porciones en PBS, pH 7,4. Después de desintegrar en una prensa francesa, se purifica la proteína de fusión His-RXRalpha-LBD disuelta con ayuda de una columna quelante HiTrap (Pharmacia). La elución se realizó a través de una etapa de 500 mM de imidazol. Las fracciones de proteína His-RXRalpha-LBD se desalinizan con ayuda de una columna de desalinización HiTrap (Pharmacia) y se determina la concentración de las proteínas con un ensayo estándar.

a) AlphaScreen

Los ensayos Alpha Screen se describieron por primera vez en Ullmann EF et al, Proc Natl Acad Sci USA (1994) 91:5426-5430. Las mediciones realizadas en el marco de este ejemplo se llevaron a cabo tal como se describe en Glickman JF et al., J Biomol Screen (2002) 7:3-10. El tampón de ensayo está compuesto de 25 mM de Hepes pH 7,4, 100 mM de NaCl, 1 mM de DTT, 0,1% de Tween-20, 0,1% de BSA. Se incuban 3 nM de proteína de fusión GST-PPARgamma-LBD, 15 nM de péptido LXXLL biotinilado del cofactor CBP (equivalente al péptido divulgado en la página 218 de Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225 con una cisteína N-terminal adicional) y 10 µg/ml de perlasceptoras anti-GST o bien perlas donoras de estreptavidina (Applied Biosystems) en un volumen total de 12,5 µl en presencia de distintas concentraciones de una sustancia de ensayo (en DMSO) durante 4 horas a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1% (v/v).

Como control de fondo (NSB) sirve una disolución de DMSO al 1%. La medición se realiza en el medidor de fusión Packard.

Conc. / M	Telmisartano		Rosiglitazona	
	PM	SD	PM	SD
NSB	619	21	573	17
1,00E-08			820	18
3,00E-08	642	41	1720	48
1,00E-07	606	10	8704	59
3,00E-07	644	56	27176	1232
1,00E-06	677	14	43233	1083
3,00E-06	720	35	52691	3771
1,00E-05	847	82	56366	4303
5,00E-05	1111	135		

5 Contrariamente a la rosiglitazona, un agonista PPARgamma conocido en la bibliografía con unión en LBD, no tiene lugar una activación directa de PPARgamma-LBD por mayores concentraciones de telmisartano, losartano e irbesartano (concentraciones de hasta 50 µM) y, ligado a ello, un reclutamiento significativo del péptido LXXLL.

10 b) Ensayo de SPA

Se halla una descripción del formato de ensayo de SPA en Mukherjee R et al., J Steroid Biochem Mol Biol (2002) 81:217-225. El tampón de ensayo está compuesto de 20 mM de Tris pH 7,5, 25 mM de KCl, 10 mM de DTT y 0,2% de Triton X-100. Se incuban 30 nM de proteína de fusión GST-PPARgamma-LBD, 30 nM de His-RXRalpha-LBD, anticuerpos anti-GST (1:600, Amersham Pharmacia), 0,25 mg de perlas de unión con anticuerpos de proteína P A SPA PVT (Amersham Pharmacia), 30 nM de rosiglitazona marcada con ³H en un volumen total de 100 µl con diluciones de sustancia de ensayo durante 5 horas a temperatura ambiente.

20 Como control de fondo (NSB) se añaden 10 µM de rosiglitazona sin marcar en lugar de la rosiglitazona radiactiva, como valor máximo (B_{máx}) se añade en lugar de una sustancia de ensayo el disolvente utilizado, por ejemplo DMSO.

A continuación de la incubación, se centrifugan las tandas de ensayo durante 5 minutos a 2000 rpm en una centrífuga Hettich Universal 30Rf y se miden en el contador Packard TopCount NXT.

58
59

Conc / M	Telmisartano		Irbesartano		Losartano	
	PM	SD	PM	SD	PM	SD
NSB	217	9	217	9	217	9
B _{máx}	911	15	911	15	911	15
1,00E-07	837	49	913	54	915	43
3,00E-07	802	28	810	49	835	11
1,00E-06	818	27	815	51	901	10
3,00E-06	818	20	779	26	814	53
1,00E-05	703	30	723	37	787	46
3,00E-05	691	222	648	40	784	96
1,00E-04	545	18	510	81	611	17

Contrariamente a los agonistas PPAR γ directos que se unen con PPAR-
gamma-LBD, tampoco tiene lugar con muy grandes excesos de telmisartano, losartano
5 o Irbesartano un desplazamiento de la rosiglitazona radiactiva dependiente de la con-
centración del saco de unión.

c) Ensayos por RMN

Contrariamente a un ligando PPAR γ directo, por ejemplo rosiglitazona,
no tiene lugar en la medición del espectro ^{15}N TROSY de PPAR γ -LBD en pre-
10 sencia de las sustancias de ensayo telmisartano una interacción de la sustancia de
ensayo con aminoácidos del saco de unión. Los aminoácidos del saco de unión pre-
sentan en presencia de las sustancias de ensayo el mismo posicionamiento que en
ausencia de un ligando.

Ejemplo 2: Producción de una línea de células reporteras PPARgamma establemente transformadas

Una sección de ADN que codifica los aminoácidos 205-505 de factor de transcripción PPARgamma2 humano (equivalente a los nucleótidos 703-1605 de la secuencia del banco de genes U79012) se incorpora a través de sitios de restricción BamH I e Hind III insertados adicionalmente en el sitio de clonación múltiple del vector pFA-CMV (Stratagene) y se verifica la secuencia. El plásmido resultante pFA-CMV/hPPARgamma2-LBD codifica de modo N-terminal del PPARgamma-LBD en igual cuadrícula de lectura un dominio de unión de ADN Gal4. Adicionalmente, el plásmido codifica una resistencia a neomicina.

La línea celular CHO-K1 (ATCC CCL-61) se cotransfecta con los plásmidos pFA-CMV/hPPARgamma2-LBD y pFR-Luc (Stratagene). pFR-Luc codifica el gen de luciferasa bajo el control de un sitio de unión de levadura Gal4 repetido cinco veces. La transfección se realiza con Lipofectamin2000 de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

Después de la transfección, las células se cultivan en medio (Ham's F12 con 10% de suero fetal de ternero) en presencia de 0,5 mg/ml de G-418. Después de un cultivo de seis días, se pasan las células y se mantienen en cultivo durante otros 10 días. Las colonias resultantes, resistentes a la neomicina, se separan en el microscopio, se colocan en placas de 96 pocillos y se cultivan. Se obtienen distintas líneas celulares transformadas con los plásmidos contenidos (por ejemplo, clon Nros. 10, 11, 13 etc.), que se siguen conservando en medio de cultivo.

Las líneas celulares se investigan en cuanto a la inducibilidad del gen de luciferasa por un agonista PPARgamma, por ejemplo rosiglitazona, y se hacen reaccionar con una señal aumentada de luciferasa a la estimulación con un agonista PPARgamma.

Ejemplo 3: Telmisartano, losartano e irbesartano activan PPARgamma de modo celular

La línea celular CHO-K1 derivada del clon transformado 11 del Ejemplo 2 se siembra en placas de fondo plano de 96 pocillos con una densidad de 3×10^4 células/200 µl/pocillo y se cultiva durante la noche en medio Ham's F-12 con 10% de suero fetal de ternero y 0,5 mg/ml de G-418. Al cabo de 24 horas, se cambia a un medio sin adición de G-418.

Las sustancias de ensayo se llevan con un disolvente apropiado, por ejemplo DMSO, a 100 veces la concentración deseada y se diluyen con el medio colocado de

la placa de cultivo celular 1:100. Como control de fondo sirve el disolvente utilizado, por ejemplo DMSO, en igual concentración.

- 24 horas después de incorporar la sustancia, se descartan los sobrenadantes y se lavan las células dos veces con 150 µl de tampón de lavado por vez (25 mM de tricina, 16,3 mM de MgSO₄, pH 7,8). Después de los pasos de lavado, se añaden por
- 5 tanda de ensayo 50 µl de tampón de lavado con 150 µl de tampón de ensayo de luciferasa (25 mM de tricina, 0,5 mM de EDTA, 0,54 mM de NaTPP, 16,3 mM de MgSO₄, 1,2 mM de ATP, 0,05 mM de luciferina, 56,8 mM de 2-mercaptoetanol, 0,1% de Triton X-100, pH 7,8). La medición de la luminiscencia se realiza después de un tiempo de
- 10 espera de cinco minutos en el contador Packard TopCount NXT. La actividad de la luciferasa se obtiene por la integración de las unidades relativas de luciferasa (RLU) de los primeros diez segundos de empezada la medición.

Conc / M	Telmisartano		Irbesartano		Losartano		Rosiglitazone	
	PM	SD	PM	SD	PM	SD	PM	SD
NSB	466	188	466	188	466	188	741	141
1,00E-08							2781	178
3,00E-08							8256	708
1,00E-07							35265	2947
3,00E-07	760	255	491	70	874	475	86859	6139
1,00E-06	2859	455	657	65	589	70	108252	30018
3,00E-06	24498	2290	1028	342	672	88	143232	14064
1,00E-05	61397	7853	3292	556	709	163	150989	24245
3,00E-05	58790	2055	22133	4202	3271	585		
1,00E-04			29600	6936	11322	1668		

- 15 Por medio del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano se produce una activación particularmente potente de la vía de PPARgamma en la línea de células reporteras PPARgamma. Una activación a través de otros antagonistas del receptor de angiotensina II como losartano e Irbesartano recién tiene lugar con mayores concentraciones de ensayo y en pequeña escala.

20 **Ejemplo 4 Experimentos con adipocitos 3T3-L1 y células PC12W**

Se cultivan preadipocitos de ratón 3T3-L1 en DMEM (medio Eagle modificado con Dulbecco) con 10% de suero fetal de ternero (FBS). Se cultivan células

61
62

PC12W en DMEM con 5% de FBS y 10% de suero de caballo. En ambos casos, los medios contienen 1% de penicilina / estreptomina.

La diferenciación de adipocitos se induce durante 2-3 días después de la confluencia celular con la adición de una disolución de diferenciación. Ésta contiene

- 5 1 $\mu\text{mol/l}$ de dexametasona,
 0,5 mmol/l de 3-Isobutil-1-metilxantina,
 1,67 $\mu\text{mol/l}$ de insulina y
 10% de FBS.

- 10 Para la comparación, se induce la diferenciación también con una disolución de diferenciación que contiene adicionalmente telmisartano. Al cabo de 48 horas (día 2), se reemplaza el medio por DMEM que contiene 10% de FBS y 1,67 $\mu\text{mol/l}$ de insulina o bien 10% de FBS y 1,67 $\mu\text{mol/l}$ de insulina y telmisartano. Luego se estimulan las células durante otras 48 horas y antes de ser finalmente analizadas (día 4).

Acumulación de lípidos en adipocitos 3T3-L1

- 15 Se lavan células con PBS y se fijan con una disolución al 3,7% de formaldehído durante 2 minutos. Después de la fijación, las células se colorean durante 1 hora a temperatura ambiente con una disolución de depósito al 0,5% diluida con agua 3:2 de Oil Red-O en isopropanol. Después de lavar, las células se investigan en el microscopio óptico.

- 20 10 $\mu\text{mol/l}$ de telmisartano producen una mayor acumulación de lípidos que se hace visible por medio de una coloración incrementada de Oil Red-O. La diferenciación de adipocitos 3T3-L1 también es favorecida por el telmisartano.

Estimulación de la expresión de aP2 en células 3T3-L1

- 25 El aislamiento de ARN, la transcripción inversa y la cuantificación de la expresión génica se producen con un sistema de detección de secuencias ABI 7000 para tiempo real PCR (descrito en Janke et al, Diabetes 51:1699-707, 2002). Como control endógeno para el tiempo real PCR sirven los genes domésticos 18S rRNA e hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (hprt).

- 30 La inducción observada depende de la concentración aplicada de telmisartano. 10 $\mu\text{mol/l}$ de telmisartano estimulan la expresión de la proteína 2 adiposa del gen marcador adipogénico (aP2) en células 3T3-L1 $3,1 \pm 0,3$ veces ($p < 0,01$). En comparación, una concentración de 10 $\mu\text{mol/l}$ del ligando PPARgamma pioglitazona estimula la expresión de aP2 $4,5 \pm 1$ veces ($p < 0,01$).

Ensayo de reporteros de transcripción

Para investigar si la inducción de la adipogénesis por medio de telmisartano es el resultado de una estimulación de la actividad PPARgamma, se realizan experimentos de transfección con construcciones reporteras de PPRE (elemento de respuesta PPAR). La transfección transitoria y los ensayos de luciferasa empleados se describen en Kintscher et al, Circ Res. 91:e35-44, 2002. Se transfectan adipocitos 5 3T3-L1 (día 4) o bien células PC12W con Lipofectamine 2000 (Invitrogen) en presencia de 1 µg (para células 3T3-L1) o bien 50 ng (para células PC12W) de una construcción reportera, vectores de expresión de PPARgamma2 y RXRalpha, así como 10 ng de un vector de control reportero de renilla luciferasa. En el caso de la construcción 10 reportera se trata de una fusión del elemento de respuesta PPAR de 3xactl-CoA oxidasa (PPRE) con Tk-luciferasa. Los vectores de expresión PPARgamma2 y RXRalpha utilizados se corresponden con los vectores descritos por Elbrecht et al, Biochem Biophys Res Com 224: 431-437, 1996 y Joseph et al, J Biol Chem 277(13): 11019-11025, 2002. En el caso del vector de control reportero de luciferasa, se trata del 15 plásmido pRL-CMV (Promega). Después de 4 horas, se reemplaza el medio de transfección por DMEM con 10% de FBS, que adicionalmente contiene telmisartano, pioglitazona o el portador DMSO. Se mide la actividad de la luciferasa al cabo de 24 horas.

El tratamiento con adipocitos 3T3-L1 con 10 µmol/l de telmisartano llevan a una inducción de la actividad de transcripción de PPARgamma 3,4 ± 0,9 veces 20 ($p<0,05$) en comparación con una inducción de 5,2 ± 1,1 veces por 10 µmol/l de pioglitazona.

Las células PC12W tienen déficit de receptores AT₁. PPARgamma 2 y su compañero heterodímero RXRalpha se sobreexpresan en células PC12W y se mide la transcripción dependiente de PPARgamma en presencia o ausencia de 10 µmol/l de 25 telmisartano o pioglitazona. Como las células PC12W no expresan PPARgamma, no se mide en ausencia de PPARgamma2 / RXRalpha exógeno una regulación de la actividad de PPARgamma. Después de la sobreexpresión del heterodímero PPARgamma 2 / RXRalpha, el telmisartano induce también en las células PC12W deficientes en receptores AT₁ la actividad de PPARgamma 1,9 ± 0,4 veces ($p<0,05$). En comparación, la pioglitazona induce la actividad de PPARgamma 4,2 ± 1,4 veces ($p<0,01$). Esto 30 comprueba que la activación de la actividad de PPARgamma por medio de telmisartano se realiza de modo independiente al bloqueo del receptor AT₁.

Los datos significan también que las concentraciones de telmisartano, necesarias para la estimulación de la actividad de PPARgamma, se pueden lograr en el 35 plasma sanguíneo de pacientes que se tratan contra hipertensión con telmisartano.

Esto significa que un tratamiento contra hipertensión con telmisartano puede mejorar adicionalmente la sensibilidad a la insulina, lo cual repercute positivamente sobre el nivel de azúcar en sangre.

Ejemplo 5: Ejemplos de formulación

5 Comprimido 1

Con la compresión directa de la sal sódica de telmisartano con excipientes y estearato de magnesio, se obtienen comprimidos de la siguiente composición:

10

Componentes:		mg
	Sal sódica de telmisartano	41,708
	Manitol	149,542
15	Celulosa microcristalina	50,000
	Sal sódica de croscarmelosa	5,000
	Estearato de magnesio	3,750
	Total	250,000

20 Comprimido 2

Con la compresión directa de la sal sódica de telmisartano con excipientes y estearato de magnesio, se obtienen comprimidos de la siguiente composición:

Componentes:mg

	Sal sódica de telmisartano	83,417
25	Sorbitol	384,083
	Povidona K25	25,000
	Estearato de magnesio	7,500
	Total	500,000

Comprimido 3

30

Se mezclan hidroclorotiazida, sal sódica de telmisartano, sorbitol y óxido de hierro rojo en un mezclador de caída libre ("Free Fall Blender"), se pasan por un tamiz de 0,8 mm y, tras añadir estearato de magnesio, se elabora en un mezclador de caída libre hasta formar una mezcla pulverulenta.

Esta composición de principios activos y excipientes se prensa en comprimidos con una prensa para comprimidos apropiada (por ejemplo, Korsch EK0 o Fette P1200). Se preparan comprimidos con la siguiente composición, en donde la cantidad de sal sódica de telmisartano contenida por comprimido equivale a una cantidad de 80 mg del ácido libre del telmisartano.

Ingrediente	mg/comprimido	%
Sal sódica de telmisartano	83,417	13,903
Hidroclorotiazida	12,500	2,083
Sorbitol	494,483	82,414
Óxido de hierro rojo	0,600	0,100
Estearato de magnesio	9,000	1,500
Total	600,000	100,000

Las sales sódicas de telmisartano de los comprimidos de los tres lotes se disuelve tras agitar durante 30 minutos (75 rpm) en 900 ml de tampón fosfato 0,1 M pH 7,5 a $92 \pm 1,5$ %, $96 \pm 1,8$ % o $100 \pm 1,0$ %. La hidroclorotiazida se disolvió luego de 30 minutos en 900 ml de HCl 0,1 M (100 rpm) a $69 \pm 6,3$ %, $72 \pm 2,1$ % o $78 \pm 1,8$ %.

65
66

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista del receptor de angiotensina II o una de sus sales para preparar un medicamento para el tratamiento de personas, en las que se diagnosticó diabetes mellitus de tipo 2 o exista sospecha de una prediabetes, para la
5 prevención de diabetes o para el tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en pacientes con presión arterial normal.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en las personas por tratar el valor de azúcar en sangre en ayunas supera 125 mg de glucosa por dl de plasma.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en las personas por tratar el valor de azúcar en sangre en ayunas es de 110-125 mg de glucosa por dl de plasma.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en las personas por tratar se mide 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa un valor de azúcar en sangre superior a 200 mg de glucosa por dl de plasma.
15
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en las personas por tratar se mide 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa un valor de azúcar en sangre de 140-200 mg de glucosa por dl de plasma.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en las personas
20 por tratar el valor de triglicéridos en sangre supera 150 mg/dl.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque en las personas por tratar el valor de HDL en sangre en mujeres es inferior a 40 mg por dl de plasma, en los hombres, inferior a 50 mg por dl de plasma.
8. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado porque en las per-
25 sonas por tratar el valor de azúcar en sangre en ayunas supera 110 mg de glucosa por dl de plasma.
9. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque en las personas por tratar la presión arterial sistólica supera un valor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica supera un valor de 90 mm Hg.
- 30 10. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 4, caracterizado porque en las personas por tratar la presión arterial sistólica supera un valor de 130 mm Hg y la presión arterial diastólica supera un valor de 80 mm Hg.
11. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque en las per-
35 sonas por tratar la relación de medida de cintura a medida de cadera en las mujeres supera el valor 0,8 y en los hombres supera el valor 1.

66
67

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista del receptor de la angiotensina II posee la propiedad de activar, tras añadir al medio de cultivo una línea de células reporteras PPARgamma establemente transformadas, la expresión de un gen de luciferasa establemente transfectado, son unirse *in vitro* con el dominio de unión de ligandos PPARgamma.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el antagonista del receptor de la angiotensina II no muestra *in vitro* una unión con el dominio de unión de ligando de un receptor PPARgamma humano, mientras que el antagonista del receptor de la angiotensina II lleva a la inducción de la actividad de una luciferasa, cuando se añade al medio de cultivo de una línea celular establemente transformada, que expresa una proteína de fusión compuesta por el dominio de unión de ligando del factor de transcripción PPARgamma humano, así como el dominio de unión de ADN de levadura GAL4 y contiene un gen de luciferasa bajo el control de un sitio de unión de levadura Gal4 repetido cinco veces.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso del antagonista del receptor de la angiotensina II se trata del principio activo telmisartano.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la forma de administración del medicamento contiene 20-200 mg de telmisartano.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista del receptor de la angiotensina II se combina con un diurético.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la forma de administración del medicamento contiene 10-50 mg de HCTZ o clortalidona.
18. Procedimiento para el tratamiento de personas, en las que se diagnosticó diabetes mellitus de tipo 2 o hay una sospecha de prediabetes, para la prevención de diabetes o para el tratamiento del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en pacientes con presión arterial normal, caracterizado porque se administra un medicamento que contiene un antagonista del receptor de la angiotensina II.
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque en el caso del antagonista del receptor de la angiotensina II se trata del principio activo telmisartano.
20. Composición farmacéutica que comprende telmisartano en combinación con

67
68

- 27 -

- a) amlodipina o nifedipina,
- b) eplerenona o espironolactona,
- c) simvastatina o atorvastatina,
- d) rosiglitazona o ploglitazona o repaglinida o metformina,
- 5 e) diltídamol o clopidogrel, en todos los casos en combinación con ácido acetilacético,
- f) un antagonista de aldosterona,
- g) un Inhibidor de HMG-Co A reductasa,
- h) un Inhibidor de DPP4,
- 10 i) una sulfonilurea o
- j) un Inhibidor de la agregación de trombocitos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/416 A61P3/10 A61P5/50 A61P9/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/40258 A (SEARLE & CO ; SCHUH JOSEPH R (US); MACLAUGHLAN TODD E (US)) 19 December 1996 (1996-12-19) Anspruch 1, 19	20
X	WO 01/30353 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EISERT WOLFGANG (DE)) 3 May 2001 (2001-05-03) Seite 10, 2. Absatz	20
X	SHARMA ARYA M ET AL: "Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells." HYPERTENSION. NOV 2002, vol. 40, no. 5, November 2002 (2002-11), pages 609-611, XP001182230 ISSN: 1524-4563 Seite 609 und Abbildung auf Seite 610	1,2,4
-/-		

☒ 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 contact 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

15 November 2004

Date of mailing of the international search report

30/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 21 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/008326

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASMAR R ET AL: "Effects of telmisartan on arterial compliance and endothelial function in type 2 diabetes patients with essential hypertension" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, vol. 14, no. 4 Part 2, April 2001 (2001-04), page 114A, XP001182229 & SIXTEENTH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; MAY 15-19, 2001 ISSN: 0895-7061 the whole document	14,15,19
P,X	PERSHADSINGH H A ET AL: "Insulin-Sensitizing Effects of Telmisartan: Implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease '1'" DIABETES CARE 2004 UNITED STATES, vol. 27, no. 4, 2004, page 1015, XP009032922 ISSN: 0149-5992 the whole document	1-20
P,X	BENSON STEPHEN C ET AL: "Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity." HYPERTENSION. MAY 2004, vol. 43, no. 5, May 2004 (2004-05), pages 993-1002, XP009032921 ISSN: 1524-4563 Abbildung 4; Seite 908-1001, Abschnitt mit Titel "Diskussion"	1-20
P,X	SCHUPP MICHAEL ET AL: "Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity." CIRCULATION. 4 MAY 2004, vol. 109, no. 17, 4 May 2004 (2004-05-04), pages 2054-2057, XP009032920 ISSN: 1524-4539 Abbildung 2; Seite 2056-2057, Abschnitt mit Titel "Discussion"	1-20
P,X	WO 2004/014308 A (PERSHADSINGH HARRIHAR A ; BETHESDA PHARMACEUTICALS INC (US)) 19 February 2004 (2004-02-19) '0023!, '0026!, '0124!	1-20
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/EP2004/008326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640258 A	19-12-1996	AT 216261 T	15-05-2002
		AU 6158096 A	30-12-1996
		BR 9608505 A	06-07-1999
		CA 2224222 A1	19-12-1996
		CN 1192696 A	09-09-1998
		CZ 9703848 A3	13-05-1998
		DE 69620756 D1	23-05-2002
		DE 69620756 T2	14-11-2002
		DK 831911 T3	22-07-2002
		EP 0831911 A2	01-04-1998
		ES 2175098 T3	16-11-2002
		JP 11509838 T	31-08-1999
		PT 831911 T	30-09-2002
		WO 9640258 A2	19-12-1996
		US 2004102423 A1	27-05-2004
WO 0130353 A	03-05-2001	EP 1093814 A1	25-04-2001
		AU 1272101 A	08-05-2001
		BG 106609 A	28-02-2003
		BR 0014946 A	18-06-2002
		CA 2387486 A1	03-05-2001
		CN 1382052 T	27-11-2002
		CZ 20021487 A3	16-10-2002
		EE 200200214 A	16-06-2003
		WO 0130353 A1	03-05-2001
		EP 1225900 A1	31-07-2002
		HR 20020342 A2	31-10-2003
		HU 0203249 A2	28-01-2003
		JP 2003512431 T	02-04-2003
		MX PA02003901 A	13-12-2002
		NO 20021784 A	16-04-2002
		NZ 518525 A	30-04-2004
		PL 354591 A1	26-01-2004
		SK 7112002 A3	10-09-2002
		TR 200201089 T2	23-09-2002
		US 2003149058 A1	07-08-2003
		ZA 200203156 A	03-06-2003
WO 2004014308 A	19-02-2004	US 2004127443 A1	01-07-2004
		WO 2004014308 A2	19-02-2004
WO 2004071385 A	26-08-2004	DE 10306179 A1	26-08-2004
		WO 2004071385 A2	26-08-2004
		US 2004214802 A1	28-10-2004
WO 2004062557 A	29-07-2004	DE 10301371 A1	05-08-2004
		WO 2004062557 A2	29-07-2004
		WO 2004062729 A1	29-07-2004
WO 2004062729 A	29-07-2004	DE 10301372 A1	29-07-2004
		WO 2004062729 A1	29-07-2004
		WO 2004062557 A2	29-07-2004

70
21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008326

71
72

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/071385 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; HILBRICH LUTZ (DE); RIEDEL AXEL (DE); BO) 26 August 2004 (2004-08-26) Anspruch 1 und 2	20
E	WO 2004/062557 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; RIEDEL AXEL (DE); KAUSCHKE STEFAN (DE);) 29 July 2004 (2004-07-29) Anspruch 1, 4, 6-9, 14, 17	1-10, 12-20
E	WO 2004/062729 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; RIEDEL AXEL (DE); KAUSCHKE STEFAN (DE);) 29 July 2004 (2004-07-29) Anspruch 1, 4, 6-9, 14, 17	1-10, 12-20

Continuation of II.1

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

Although claims 18-19 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

73
74

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN
RECHERCHENBEHÖRDE
(Regel 43bis.1 PCT)Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2)Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 untenInternationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008326Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
24.07.2004Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
31.07.2003Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
A61K31/418, A61P3/10, A61P5/50, A61P9/12Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☒ Feld Nr. II Priorität
- ☒ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationalen Büro nach Regel 86.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so wird der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen
Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt
D-80268 München
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epma d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

Tel. +49 89 2369-8848



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der Sprache ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
☐ Sequenzprotokoll
☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
☐ in schriftlicher Form
☐ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

75
76

Feld Nr. II Priorität

1. ☒ Das folgende Dokument ist noch nicht eingereicht worden:

☒ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(a)).

☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43*bis*.1 und 66.7(b)).

Daher war es nicht möglich, die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs zu prüfen. Der Bescheid wurde trotzdem in der Annahme erstellt, daß das beanspruchte Prioritätsdatum das maßgebliche Datum ist.

2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43*bis*.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.

3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 9,18,19

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 18,19 (keine Prüfung auf industrielle Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 9 (sofern dieser sich auf Anspruch 3 und 5 zurückbezieht) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ für die gesamte Anmeldung oder für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form

- ☐ nicht eingereicht wurde.
- ☐ nicht dem Standard entspricht.

die computerlesbare Form

- ☐ nicht eingereicht wurde.
- ☐ nicht dem Standard entspricht.

- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ Siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43b/s.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 3,5-19
	Nein: Ansprüche 1,2,4,20
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche 14,15,19
	Nein: Ansprüche 1-13,16-18,20
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-17,20
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43b/s.1 und 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43b/s.1 und 70.9)

siehe Formular 210

78
24

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

**1. Gegenstand, der keine internationale vorläufige Prüfung erfordert
(Regel 67.1(iv) PCT)**

Die vorliegenden Ansprüche 18 und 19 sind auf ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen / tierischen Körpers gerichtet und beziehen sich somit auf einen Gegenstand der nach Auffassung dieser Behörde unter Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird kein Gutachten in Bezug auf Artikel 33(1) PCT (betrifft gewerbliche Anwendbarkeit) für diesen Anspruch erstellt (Artikel 34(4)(a)(i) PCT).

2. Klarheit (Artikel 6 PCT)

Anspruch 1 scheint sich auf die Behandlung von 2 Patientengruppen zu beziehen:

- (i) Personen mit Diagnose von Diabetes Typ 2 oder Verdacht auf Prädiabetes
- (ii) Personen mit Metabolischem Syndrom und Insulin Resistenz aber normalem Blutdruck.

Die abhängigen Ansprüche 2 und 4 definieren diagnostische Kriterien, welche für Diabetes, also für Patientengruppe (i) zutreffen. In analoger Weise beziehen sich die Kriterien von abhängigen Ansprüchen 3 und 5 auf Patientengruppe (ii), also auf Patienten mit normalem Blutdruck.

Der Gegenstand des abhängigen Anspruchs 9 erstreckt sich auf hypertensive Patienten, schließt aber durch den Rückbezug auf Ansprüche 3 und 5 gleichzeitig Patienten mit normalem Blutdruck ein. Dieser Widerspruch führt zu einem Mangel an Klarheit, der eine Prüfung bzgl. Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und industrieller Anwendbarkeit des Anspruchs 9, soweit er sich auf Anspruch 3 und 5 zurückbezieht.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 68.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

I. Als wesentlich angesehene Unterlagen (D)

- D1: WO 96/40258 A (SEARLE & CO ; SCHUH JOSEPH R (US); MACLAUGHLAN TODD E (US)) 19. Dezember 1996 (1996-12-19)
- D2: WO 01/30353 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EISERT WOLFGANG (DE)) 3. Mai 2001 (2001-05-03)
- D3: SHARMA ARYA M ET AL: "Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells." HYPERTENSION. NOV 2002, Bd. 40, Nr. 5, November 2002 (2002-11), Seiten 609-611, XP002286517 ISSN: 1524-4563
- D4: ASMAR R ET AL: "Effects of telmisartan on arterial compliance and endothelial function in type 2 diabetes patients with essential hypertension" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, Bd. 14, Nr. 4 Part 2, April 2001 (2001-04), Seite 114A, XP002286518 & SIXTEENTH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; MAY 15-19, 2001 ISSN: 0895-7061

1. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

- 1.1. Der Gegenstand des Anspruchs 20 ist nicht neu.
 - D1 (Anspruch 1, 19) offenbart die Kombination des Aldosteron Antagonisten Spironolactone mit Telmisartan.
 - D2 (Seite 10, 2. Absatz) offenbart die Kombination des Thrombozyten Aggregationshemmers Dipyridamol mit Telmisartan.
- 1.2. Der Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 4 ist nicht neu.
 - In D3 (Seite 609 und Abbildung auf Seite 610) wird die Hypothese formuliert und bestätigt, dass Inhibition des Renin Angiotensin Systems durch ATII Rezeptor Antagonisten die Entstehung von Diabetes verhindert. Damit nimmt D3 die Verwendung von ATII Rezeptor Antagonisten zur Prävention von Diabetes vorweg.

2. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- 2.1. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-13, 16-18 beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.
 - Aus P1 (gesamter Artikel), P2 (Abbildung 4) und P4 (Beispiel 1) geht hervor, daß nicht alle ATII Rezeptor Antagonisten den gewünschten Insulinresistenz

vermindernden und PPAR γ aktivierenden Effekt zeigen. Insbesondere Valsartan, Losartan, Candesartan und Olmesartan sind erwiesenermaßen inaktiv. In Anbetracht der von P1, P2 und P4 offenbarten Tatsachen, kann das mit der vorliegenden Anmeldung gestellte Problem einer Behandlung der Insulinresistenz nicht für jeden Angiotensin II Rezeptor Antagonisten als gelöst angesehen werden. Dies wird selbst in der vorliegenden Beschreibung (Seite 3, Zeile 8ff) bestätigt, wo ausgeführt wird, dass "...einige *wenige* Angiotensin II Rezeptor Antagonisten...". Folglich kann für die Teile der Ansprüche, welche das gestellte Problem nicht lösen, d.h. für die Teile die sich auf ATII Rezeptor Antagonisten abgesehen von Telmisartan und Irbesartan beziehen, erfinderische Tätigkeit nicht anerkannt werden. Ansprüche 12 und 13 versuchen den ATII Rezeptor Antagonisten durch das gestellte Problem, d.h. durch die gewünschte Aktivierung von PPAR γ ohne Bindung an den PPAR γ Rezeptor, zu definieren, ohne eine Lösung für besagtes Problem, d.h. konkrete ATII Rezeptor Antagonisten, zu benennen. Da Anspruch 12 und 13 nicht mehr als eine Reformulierung des technischen Problems darstellen, beruhen auch sie nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

- 2.2. Der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 20 beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Anspruch 20 bezieht sich auf Kombinationen von Telmisartan mit weiteren Wirkstoffen. Die vorliegende Anmeldung kann jedoch für keine der beanspruchten Kombinationen einen unerwarteten Effekt offenbaren. In Abwesenheit eines derartigen Effektes sind die Kombinationen als arbiträr und damit nicht erfinderisch anzusehen.

- 2.3. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 14, 15, 19 scheint auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen.

Die durch die o.g. Ansprüche definierte Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß Telmisartan durch den PPAR γ Rezeptor regulierte Gene induziert und damit eine im Vergleich zu den anderen bekannten ATII Rezeptor Antagonisten herausragende die Insulinsensitivität steigernde Wirkung besitzt (Seite 15, Zeile 18-21). Nächstliegender Stand der Technik ist D3 (Seite 610, Abbildung A und B), welches die Hypothese aufstellt, daß ATII Rezeptor Antagonisten *im allgemeinen* die Insulinsensitivität steigern. Das im Lichte von D3 objektiv zu lösende technische Problem wäre ATII Rezeptor Antagonisten mit besonders starker die Insulinsensitivität steigernder Wirkung zu identifizieren.

D4 berichtet zwar von einer Bestimmung der Insulinresistenz unter Behandlung mit Telmisartan, ohne jedoch konkrete Ergebnisse zu nennen, die auf eine besonders starke Wirkung dieses ATII Rezeptor Antagonisten schließen lassen könnte. Somit legt keines der Dokumente des verfügbaren Stands der Technik Telmisartan zur Lösung des Problems nahe.

II. P-Dokumente

- P1: PERSHADSINGH H A ET AL: "Insulin-Sensitizing Effects of Telmisartan: Implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease [1]" DIABETES CARE 2004 UNITED STATES. Bd. 27, Nr. 4, 2004, Seite 1015, XP009032922 ISSN: 0149-5992
- P2: BENSON STEPHEN C ET AL: "Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity." HYPERTENSION. MAY 2004, Bd. 43, Nr. 5, Mai 2004 (2004-05). Seiten 993-1002, XP009032921 ISSN: 1524-4563
- P3: SCHUPP MICHAEL ET AL: "Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity." CIRCULATION. 4 MAY 2004, Bd. 109, Nr. 17, 4. Mai 2004 (2004-05-04), Seiten 2054-2057. XP009032920 ISSN: 1524-4539
- P4: WO 2004/014308 A (PERSHADSINGH HARRIHAR A ; BETHESDA PHARMACEUTICALS INC (US)) 19. Februar 2004 (2004-02-19)

Eine Entscheidung, ob die Priorität der o.g. Dokumente zu Recht beansprucht wurde, war nicht möglich, da das Prioritätsdokument zum Zeitpunkt der Prüfung nicht verfügbar war.

Im Fall einer gültigen Priorität gehören P1-P4 nicht zum Stand der Technik im Sinne von Regel 64.1(b) PCT (P-doc).

Sollte jedoch die vom Anmelder beanspruchte Priorität nicht gültig sein, wären P1 (gesamter Artikel), P2 (Abbildung 4; Seite 908-1001, Abschnitt mit Titel "Diskussion"), P3 (Abbildung 2; Seite 2056-2057, Abschnitt mit Titel "Discussion") und P4 ([0023], [0026], [0124]) relevant für die Neuheit / erfinderische Tätigkeit der vorliegenden Ansprüche.

Zu Punkt VI

Bestimmte publizierte Dokumente (E):

- D1: WO 2004/071385 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; HILBRICH LUTZ (DE); RIEDEL AXEL (DE); BO) 26. August 2004 (2004-08-26)
- D2: WO 2004/062557 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; RIEDEL AXEL (DE); KAUSCHKE STEFAN (DE);) 29. Juli 2004 (2004-07-29)

D3: WO 2004/062729 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; RIEDEL AXEL (DE); KAUSCHKE STEFAN (DE);) 29. Juli 2004 (2004-07-29)

Die oben aufgeführten Dokumente stellen keinen Stand der Technik im Sinne von Artikel 33(2) and (3) PCT (Regel 64.3 PCT) dar. Dennoch werden besagte Dokumente nach Eintritt der vorliegenden Anmeldung in die regionale Phase vor dem EPA für die Prüfung von Neuheit in Betracht gezogen werden.

E1 (Anspruch 1 und 2) offenbart Kombinationen aus Telmisartan, Dipyridamol und Telmisartan, und wäre damit relevant für Anspruch 20.

E2 (Anspruch 1, 4, 6-9, 14, 17) bzw. E3 (Anspruch 1, 4, 6-9, 14, 17) offenbaren eine Kombination aus Telmisartan und Atorvastatin bzw. Simvastatin, gegebenenfalls mit Chlorthalidon oder Hydrochlorothiazid, sowie deren Verwendung zur Prävention von (Prä)Diabetes und zur Behandlung des Metabolischen Syndroms und der Insulin Resistenz in Patienten mit normalem Blutdruck, und wären damit relevant für Ansprüche 1-10, 12-20.

E2 und E3 beanspruchen eine Priorität, auf die sich auch die vorliegende Anmeldung bezieht (DE 103 35 027 vom 31. Jul 2003). E2 und E3 erstrecken sich auch auf frühere Prioritäten (DE 103 01 371 bzw. DE 103 01 372 vom 16. Jan 2003), welche mehr als ein Jahr vor der vorliegenden Anmeldung eingereicht wurden. Sofern sich diese früheren Prioritäten auf dieselbe Erfindung wie die vorliegende Anmeldung beziehen, wäre nach Eintritt der vorliegenden Anmeldung in die regionale Phase vor dem EPA der vorliegende Prioritätsanspruch nicht mehr gültig und E2 bzw. E3 würden zum Stand der Technik zählen.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 4,669
FECHA : ENERO 23 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06000135 00000000 Folios: 84
Fecha (AMO): 2006-01-30 17:02:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2860 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

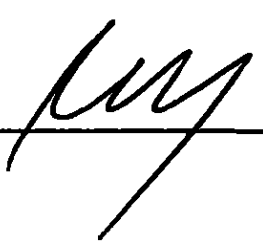
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36494409	23/01/2006	36,366,160.00

***** C O N C E P T O *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 09255 - 841-032-7



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN 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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

86

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

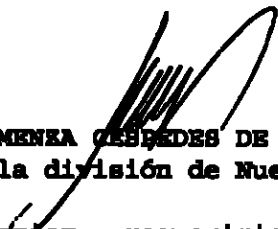
REFERENCIA	Radicación No.	6 8335
	Solicitud internacional	EP2004/008326
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	438
	Oficio No.	3366

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:

1. 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 No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CEBALLOS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 MAR. 2006
jramos