



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-9933

TITULO: METODO PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN
INHIBIDOR DE RENINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

DIRECCIÓN Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 01 DE FEBRERO, 2007

53



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-009933-00000-0000
Fee: 2007-02-01 18:31:51 Dep. 2020 NUECREACIONE:
Tra. 11 PATENTEYI
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 111

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008369

Fecha Agosto 2, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/013094

Fecha Febrero 9, 2006

4

Título (54) MÉTODOS PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN INHIBIDOR DE RENINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/165; A61K 38/13; A61P 9/00; A61P 9/12

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 3, 2004

(31) Número de Solicitud

60/598.700

5

Comprobante de pago No. 07-7.386

Fecha Enero 25, 2007

2

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06.076.505

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copla de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copla del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copla 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 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

x

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/008369

1. GIAN P. CAMENISCH
Haselrain 73,
CH-4125 Riehen
Suiza.
Nacionalidad: Suiza

2. GERHARD GROSS
Markus Pflüger Strasse 6,
79539 Lörrach
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

3. ISABEL OTTINGER
Wackerstrasse 11a,
79108 Freiburg
Alemania.
Nacionalidad: Alemana

4. DANIEL WASMUTH
Rebenstrasse 18,
CH-4112 Bättwil-Flüh
Suiza.
Nacionalidad: Suiza

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 7,386
FECHA : ENERO 25 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008933- 00000-0000
Fee: 2007-02-01 16:31:51 Dep. 2020 NUECREACIONE!
Trib. 11 PATENTENYI
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 111

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477379	23/01/2007	3,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SUN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

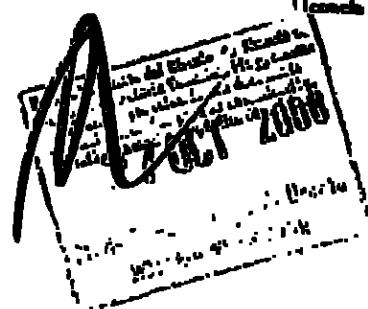
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticlasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial

JORGE L. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio



6

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

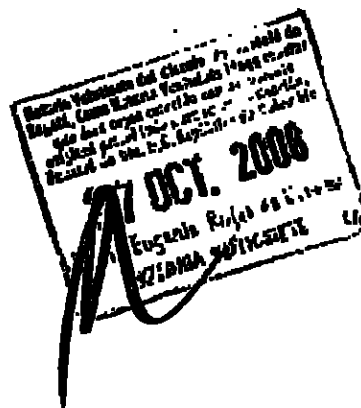
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1000 001-1

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis."

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346




Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Ministerio

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayda Chahin
Jacqueline Clusacero
José Luis Londoño
Felipe Mondaca
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
García Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

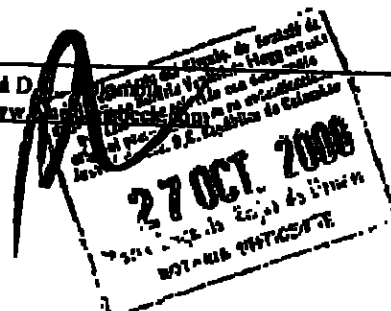
Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Thurb

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A - 37, Piso 10, Bogotá D.C.
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com



Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. **Arthur Canonica**, citizen of Cortinasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of Mr. **Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

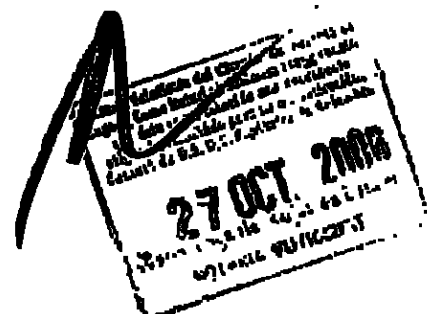
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975/2006



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Suisse/Svizzera)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as Director

4. and certified by the seal of the State Chancery

5. Certified in Basel

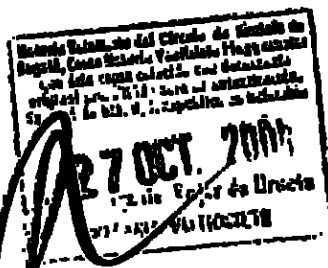
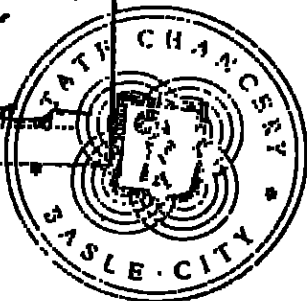
6. on 27 Oct 2007

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 184659

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/013094 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/165, 38/13, A61P 9/00, 9/12

(74) Agent: DRESSEL, Jürgen; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/008369

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 2 August 2005 (02.08.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/598,700 3 August 2004 (03.08.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

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

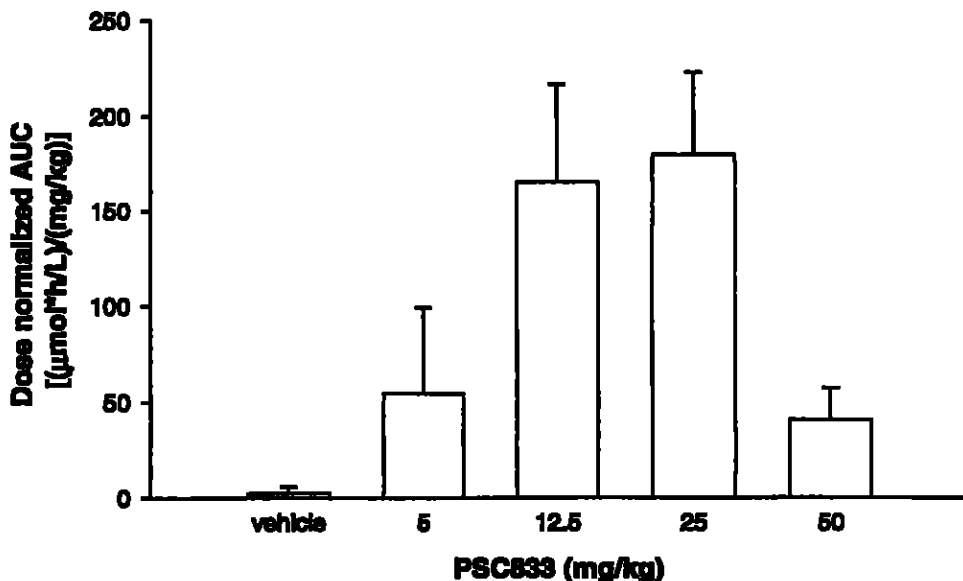
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CAMENISCH, Gian, P. [CH/CH]; Haselrain 73, CH-4125 Riehen (CH). GROSS, Gerhard [DE/DE]; Markus Pflüger Strasse 6, 79539 Lörrach (DE). OTTINGER, Isabel [DE/DE]; Wackerstrasse 11a, 79108 Freiburg (DE). WASMUTH, Daniel [CH/CH]; Rebenstrasse 18, CH-4112 Bättwil-Fliüh (CH).

Published:
— with international search report
— with amended claims

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

(54) Title: METHODS FOR IMPROVING BIOAVAILABILITY OF A RENIN INHIBITOR



(57) Abstract: The present invention provides a method for improving the bioavailability of a renin inhibitor, preferably, of a δ-amino-γ-hydroxy-ω-aryl-alkanoic acid derivative, which method comprises co-administering to a mammal, especially a human, in need of such treatment, a combination of a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an efflux protein inhibitor.

WO 2006/013094 A1

12

METHODS FOR IMPROVING BIOAVAILABILITY OF A RENIN INHIBITOR

The oral route is often the most convenient route for drug administration, but unfortunately many therapeutic agents are not orally active due to their poor bioavailability.

The bioavailability of many therapeutic agents may be reduced by the action of so-called "efflux pump" proteins which actively eject foreign substances from the cell to give rise, for example, to the multidrug resistance effect. These drug efflux proteins principally comprise MDR (multidrug resistance protein) and MRP (multidrug resistance associated protein) type transporters. Some of the best studied efflux proteins include P-glycoprotein (Pgp or MDR1) and MRP2.

Although membrane located efflux proteins are well known as factors contributing to the acquired multidrug resistance syndrome arising in many cancer patients after repeated chemotherapy, it has only recently been realized that, e.g., MDR1, is also found in the normal tissue such as small intestine, colon, liver and endothelial cells in the blood brain barrier. The presence of such efflux proteins in the gastro-intestinal (GI) tract, especially, in the small intestine and colon, may contribute to the poor bioavailability of many natural product drugs (including the anticancer agents vinblastine and doxorubicin). For example, many chemotherapeutic agents given orally can not show anti-tumor activity due to poor bioavailability and their inability to enter GI tissues. Furthermore, efflux proteins present in hepatocytes may additionally reduce the bioavailability of therapeutic agents by elimination via bile (see Faber et al., *Adv. Drug Del. Rev.*, 55, 107-124, 2003).

Orally administered therapeutic agents must overcome several barriers before reaching their target site. The first major obstacle to cross is the intestinal epithelium. Although lipophilic compounds may readily diffuse across the apical plasma membrane, their subsequent passage across the basolateral membrane and into portal blood is by no means guaranteed. Efflux pump proteins located at the apical membrane, which include various drug transporters of the ATP-binding cassette (ABC) family, e.g., ABC transporters such as MDR1, MRP1 and MRP2, may drive compounds from inside the cell back into the intestinal lumen, restricting their oral bioavailability by preventing their absorption into blood. The second major hurdle to face is the liver where drugs are transported passively or by saturable transport processes from the portal blood across hepatocyte plasma (sinusoidal) membranes and bile (canalicular) membranes into bile. Efflux pump proteins located at the

canalicular membranes, which again include various drug transporters of the ABC family, e.g., ABC transporters such as MDR1, breast cancer resistance protein (BCRP) and MRP2, may drive drug compounds from inside hepatocytes into the bile, restricting their oral bioavailability by promoting biliary elimination. For example, MDR1 has been demonstrated to transport most HIV protease inhibitors and to reduce their oral bioavailability and lymphocyte, brain, testis and fetal penetration, possibly resulting in major limiting effects on the therapeutic efficacy of these drugs.

Therefore, one approach to improve bioavailability may be to co-administer an efflux protein inhibitor, i.e., a compound that inhibits the function of efflux proteins, with a drug substance. In other words, when an efflux protein inhibitor is co-administered with a therapeutic agent which is also a substrate for that specific efflux system, the oral bioavailability and/or the pharmacological active concentrations at the target site of the therapeutic agent may be enhanced by inhibiting the efflux mechanism from inside the cell back into the intestinal lumen and/or by inhibiting secretion into bile.

However, efflux proteins exhibit low substrate specificity, and transport many kinds of molecules. The specificity is not rigorously understood, and there is no way of predicting from the molecular structure of a drug substance whether that specific drug will be a substrate for a certain transporter protein. Thus, it is generally not possible to predict whether a particular drug or compound will be subject to the efflux pumping action discussed above. Also, if a particular drug has a low oral bioavailability, it is generally not possible to predict whether the low bioavailability is caused, wholly or partially, by the efflux proteins discussed above, nor can it be predicted whether the low bioavailability can be increased by co-administration of an efflux protein inhibitor (see Chan et al. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.*, 21, 25-51, 2004).

Surprisingly, it has now been found that many renin inhibitors, e.g., those disclosed in U.S. Patents No. 5,559,111, No. 6,197,959 and No. 6,376,672, the entire contents of which are incorporated herein by reference, are substrates for a prominent efflux system, and are actively transported by the members of the ABC family, in particular MDR1 and MRP2. Thus, the bioavailability of these renin inhibitors may be improved by inhibiting the efflux mechanism involved, in particular, by inhibiting the drug transport by MDR1 and/or MRP2.

Figure 1 shows the effect of the renin inhibitor SPP100 on the ATPase activity in membrane vesicles expressing high levels of MDR1.

Figure 2 shows bi-directional transport of the renin inhibitor SPP100 across Caco-2 cell monolayers in the apical (AP) to basolateral (BL) and BL-to-AP direction.

Figure 3 shows the effect of the MDR1 inhibitor PSC833 on the permeability of the renin inhibitor SPP100 across Caco-2 cell monolayers.

Figure 4 shows the effect of the MDR1 inhibitor PSC833 on the concentration of the renin inhibitor SPP100 in plasma and on biliary clearance in rats during constant intravenous infusion.

Figure 5 shows dose-normalized area under the curve (AUC) values of the renin inhibitor SPP100 in the plasma of rats after single oral application in the absence and presence of PSC833.

The renin inhibitors to which the present invention applies are any of those having renin inhibitory activity *in vivo* and, therefore, pharmaceutical utility, e.g., as therapeutic agents for the treatment of hypertension, congestive heart failure, cardiac hypertrophy, cardiac fibrosis, cardiomyopathy postinfarction, complications resulting from diabetes, such as nephropathy, vasculopathy and neuropathy, diseases of the coronary vessels, restenosis following angioplasty, raised intra-ocular pressure, glaucoma, abnormal vascular growth, hyperaldosteronism, anxiety states and cognitive disorders. In particular, the present invention relates to δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 5,559,111.

Accordingly, the present invention provides a method for improving the bioavailability, preferably, oral bioavailability, of a renin inhibitor, which method comprises co-administering to a mammal, especially a human, in need of such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor. The efflux protein inhibitor is administered in an amount such that the bioavailability of a renin inhibitor is improved in comparison with what the bioavailability would be in the absence of the efflux protein inhibitor (e.g. 10 % when administered orally to humans). An efflux protein inhibitor and a renin inhibitor are preferably each co-administered in an amount such that the combination has a desired therapeutic effect, e.g., an anti-hypertensive effect.

In particular, the present invention provides a method for improving the bioavailability of a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, which method comprises co-administering

to a mammal, especially a human, in need of such treatment, a combination of a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an efflux protein inhibitor.

The term "co-administration" of a combination of a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, and an efflux protein inhibitor means that the two components can be administered together as a pharmaceutical composition or as part of the same, unitary dosage form. Co-administration also includes administering a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, and an efflux protein inhibitor separately but as part of the same therapeutic regimen. The two components, if administered separately, need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can if so desired. Thus, co-administration includes, for example, administering a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, plus an efflux protein inhibitor as separate dosages or dosage forms, but at the same time. Co-administration also includes separate administration at different times and in any order.

A renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, of the present invention may be employed in the form of its pharmaceutically acceptable salts, in an anhydrous form or a hydrate or a solvate thereof. All such forms are useful within the scope of the present invention.

The term "efflux protein inhibitor" as used herein refers to any compound, a pharmaceutical or an excipient compound, that inhibits the action of any ABC transporter, e.g. those disclosed in Bakos et al. *Mol Pharmacol.*, 57, 760-768 (2002) and Maarten et al. *AIDS*, 16, 2295-2301 (2002).

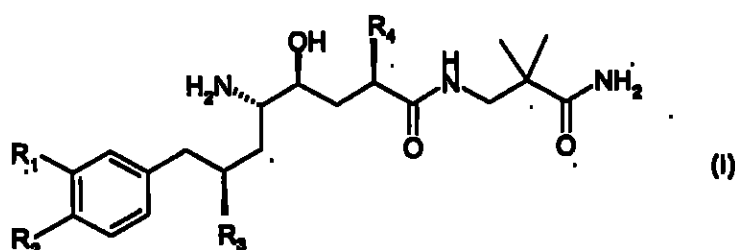
In addition, it may be noted that an efflux protein inhibitor which enhances the bioavailability of a renin inhibitor may operate by one or more of a variety of mechanisms. That is, as is well known in the art, it may be a competitive or a non-competitive inhibitor, or it may operate by a mixed mechanism. Whether such an inhibitor can affect the efflux of a certain renin inhibitor depends, inter alia, upon the relative affinities of the renin inhibitor and the efflux protein inhibitor; the relative aqueous solubilities of the renin inhibitor and the efflux protein inhibitor, because this would affect the concentration of the two at the efflux pump *in vivo* when they are in competition; the absolute aqueous solubility of the efflux protein inhibitor, because it must achieve a sufficient concentration at the efflux pump *in vivo* to effectively

Inhibit the efflux; and the dose of the efflux protein inhibitor. For the purpose of this invention, an efflux protein inhibitor is any compound which improves the systemic exposure of a renin inhibitor, when the renin inhibitor is dosed orally or by any other route, and which is a substrate and/or an inhibitor of one or more of the drug efflux proteins/activities of intestinal epithelial cells or that in the hepatocytes.

As described herein above, the present invention provides a method for improving the bioavailability of a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid derivative, which method comprises co-administering a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor.

Preferably, the efflux protein inhibitor of the present invention is a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

Preferably, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid derivative of the present invention having the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; is co-administered with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

More preferably, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid derivative of the present invention having formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; is co-administered with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

Most preferably, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid derivative of the present invention which is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate, also known as SPP100, is co-administered with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

As disclosed herein above, a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, and efflux protein inhibitor may be co-administered as a pharmaceutical composition. The components may be administered together in any conventional dosage form, usually also together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

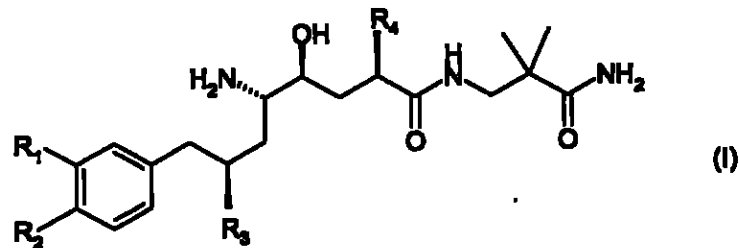
For oral administration the pharmaceutical composition comprising a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, and an efflux protein inhibitor can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, microemulsions, unit dose packets and the like. Preferred are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with: a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbants, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions.

Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50%, of the active ingredient.

More specifically, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor, preferably, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %.

Preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

Preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative of the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in combination with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

More preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in combination with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

Most preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate in combination with a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833.

Preferably, the bioavailability of a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, e.g., SPP100, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is improved by at least 5 %.

Bioavailability of a drug may be assessed as known in the art by measuring AUCs, where AUC is the area under the curve (AUC) plotting the serum or plasma concentration of a drug along the ordinate (Y-axis) against time along the abscissa (X-axis). Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all the subjects in a test population and are, therefore, mean values averaged over the entire test population.

Co-administration a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor may also increase C_{max} relative to dosing the renin inhibitor in the absence of an efflux protein inhibitor, and this is provided as a further aspect of the invention. C_{max} is also well understood in the art as an abbreviation for the maximum drug concentration in serum or plasma of a test subject.

Since the present invention has an aspect that relates to treatment with a combination of compounds which may be co-administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: (1) a composition comprising a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, plus a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; and (2) a composition comprising an efflux protein inhibitor, plus a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The amounts of (1) and (2) are such that, when co-administered separately, the bioavailability of a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, is improved by at least 5 %. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, wherein each compartment contains a plurality of dosage forms (e.g., tablets) comprising (1) or (2). Alternatively, rather than separating the active ingredient-containing dosage forms, the kit may contain separate compartments each of which contains a whole dosage which in turn comprises separate dosage forms. An example of this type of kit is a blister pack wherein each individual blister contains two (or more) tablets, one (or more) tablet(s) comprising a pharmaceutical composition (1), and the second (or more) tablet(s) comprising a pharmaceutical composition (2). Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician. In the case of the instant invention a kit therefore comprises:

- (1) a therapeutically effective amount of a composition comprising a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, e.g., SPP100, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, in a first dosage form;
- (2) a composition comprising an efflux protein inhibitor in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor, in particular, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, e.g., SPP100, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is improved by at least 5 %, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, in a second dosage form; and
- (3) a container for containing said first and second dosage forms.

Ultimately, the present invention relates to a use of an efflux protein inhibitor, in particular, a MDR1 inhibitor, e.g., PSC833, for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability, preferably oral bioavailability, of a renin inhibitor, preferably, a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid derivative, e.g., SPP100, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The efflux protein(s) involved in the drug efflux of a drug substance may be identified, and the corresponding kinetic parameters may be determined, i.e., Michaelis-Menten Constant and Maximal Drug Transport (K_m and J_{max}), using methods known in the art, e.g., by an ATPase assay using Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) membrane vesicles expressing high levels of the selected ABC transporter. In this assay the ABC transporters remove substrates out of cells by using ATP hydrolysis as an energy source. ATP hydrolysis yields inorganic phosphate (Pi), which can be detected by a simple colorimetric reaction. The amount of Pi liberated by the transporter is proportional to the activity of the transporter. Membrane preparations containing ABC transporters show a baseline ATPase activity that varies for different transporters. Transported substrates increase this baseline ATPase activity, while inhibitors inhibit the baseline ATPase activity and/or the ATPase activity measured in the presence of a stimulating agent. Both, activation and inhibition studies may be performed. As illustrated herein in Example 1 (Figure 1), SPP100 increases the ATPase activity in membrane vesicles expressing high levels of MDR1 with a K_m value of about 3 μ M, suggesting that the efflux system involved in SPP100 transport is possibly MDR1.

Alternatively, the *in vitro* transporter affinity of a drug substance can be determined and approximated by a Caco-2 cell assay as described, e.g., in Camenisch et al., *Pharm. Act. Helv.* 71, 309-327 (1996), or as illustrated herein in the Examples. The identification of the transporter protein and the efficacy of a compound to inhibit the efflux system involved may as well be determined in the Caco-2 cell assay. For example, SPP100 is identified as a low to moderate permeable compound (intrinsic permeability < 80%), being additionally a substrate for a prominent efflux system (Figure 2). However, in the presence of the MDR1 inhibitor PSC833 the permeability of SPP100 increases significantly, i.e., PSC833 inhibits the efflux of SPP100 with an IC_{50} value of about 0.1 μ M (Figure 3).

The effect *in situ* of co-administration of an efflux protein inhibitor, e.g., a MDR1 inhibitor, on the biliary excretion of a renin inhibitor may be investigated by comparing the amount of compound excreted into bile, in the presence and the absence of an efflux protein inhibitor.

For example, in the presence of PSC833 biliary clearance of SPP100 decreased by 97% as compared to control group (Figure 4).

Similarly, the effect *in vivo* of co-administration of an efflux protein inhibitor, e.g., a MDR1 inhibitor, on the bioavailability of a renin inhibitor may be investigated by comparing the pharmacokinetic parameters, C_{max} and AUCs, in the presence and the absence of an efflux protein inhibitor. As illustrated herein in Example 4 (Figure 5) in orally dosed rats the dose-normalized AUC(0- t_{last}) of SPP100 increased in the presence of PSC833 about 70-fold compared to control group solely dosed with SPP100.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

Example 1:

ATPase assay

Efflux mediated by the human MDR1, the human MRP1 or the human MRP2 is measured by incubating the purified membrane vesicles in the absence and the presence of a stimulating agent (Verapamil [40 μ M] for MDR1, NEM-GS [10mM] for MRP1 and Probenecid [1mM] for MRP2) with different concentrations of a drug substance [0.046, 0.137, 0.41, 1.23, 3.7, 11.1, 33.3 and 100 μ M] in transport buffer at pH 7.4 at 37°C.

A 5 mM stock solution of the therapeutic agent of interest will be prepared in a common organic solvent, e.g., dimethylsulfoxide, ethanol, methanol and acetonitrile, such a way that addition of the stock solution or its dilutions into assay mixture produces the above mentioned final concentrations, and the organic solvent used is 2 % of the total volume (v/v). All the solutions used in this assay will be maintained at pH 7.4.

Membrane vesicles maintained at -80°C will be used for the ATPase experiments.

Transporter mediated efflux may be determined as described in literature (Sarkadi, B. Price, E. Boucher, R. Germann, U. and Scarborough, G. *J. Biol. Chem.* 1992, 267: 4854-4858). Briefly, membrane suspension in the presence and absence of a test drug, stimulating agent, Na_3VO_4 60 mM and Glutathione 2 mM (only for MRP1 and MRP2 transporters) is

22

pipetted into a 96-well plate and transferred to 37°C for 5 min of preincubation. The ATPase reaction is started by addition of 25 mM Mg-ATP solution and subsequent incubation at 37°C (20 min for MDR1, 60 min for MRP1 and 30 min for MRP2). Afterwards, the ATPase reaction is stopped by adding SDS (5%) to each incubation. After addition of ammonium molybdate/zinc acetate colorimetric detection reagent the plate is incubated for an additional 25 min at 37°C.

After incubating the OD is measured at 730 nm. Using a previously determined phosphate standard curve the PI liberated [nmol/well] can be calculated. OD values will be presented as means $\pm$ standard deviations of the experiments performed ($n = 2$). All statistical analyses are performed using Microsoft EXCEL 5.0c.

To calculate the so-called specific (Na_3VO_4 sensitive) transporter ATPase activity for each drug and drug-concentration assayed the PI values determined in the presence of Na_3VO_4 have to be subtracted from the PI values measured without Na_3VO_4 . The Na_3VO_4 sensitive transporter activity in terms of PI liberated/mg membrane protein/min can be determined by dividing the numbers by the amount of membrane protein added to each well and the time of incubation in min (Figure 1).

Example 2:

Caco-2 cell assay

Caco-2 cell monolayers grown on PET filters for 21-25 days are used for the transport experiments. The flux of compounds across Caco-2 cell monolayers grown on PET filters as well as across PET filters alone without Caco-2 cells is determined as follows: Prior to the transport experiment, the culture medium in the acceptor compartment (0.2 mL for apical and 1.0 mL for basolateral sides) is replaced with acceptor solution (HBSS, when relevant containing the inhibitor of interest) preincubated at 37°C. To start the experiment, the medium in the donor compartment (0.35 mL for apical and 1.15 mL for basolateral sides) is replaced with donor solution (compound in HBSS, when relevant containing inhibitor of interest) pre-incubated at 37°C. Aliquots of 150 μL are removed from the donor and the acceptor side after about 1 and 120 min. Transport experiments in both apical-to-basolateral and basolateral-to-apical directions are performed in triplicate at 37°C in an incubator without shaking.

The suitability of Caco-2 cells for transport experiments is examined by measuring the

23

permeability of [^3H]-mannitol at $\leq 0.1 \mu\text{M}$ and [^3H]-propranolol at $\leq 0.1 \mu\text{M}$ from apical to basolateral sides for 120 min in a total of 6 representative cell monolayers (3 for each compound) within the same batch of cells.

Radioactive samples are analyzed by liquid scintillation counting. All other non-radiolabeled samples are kept frozen at -20°C until analysis by liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Transport values of the compounds tested are determined using the following equation (Artursson et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 175: 880-885, 1991):

$$P_{app} = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot A \cdot C_0}$$

where P_{app} (cm/min) is the apparent permeability coefficient, ΔQ is the amount of compound found in the acceptor compartment at time t , Δt (min) is the incubation time period, C_0 ($\mu\text{g/mL}$) is the initial concentration of the compound in the donor compartment and A (cm^2) is the surface area of the membrane.

For labeled samples, the limit of quantitation (LOQ) is taken as the lowest sample concentration value obtained from the radioactive scale which is significantly higher than the measured blank value and for which the standard error of the measurement is lower than 20 %. Under the conditions of this study, the LOQ of absolute radioactivity is 2 dpm for [^{14}C]-labeled SPP100 corresponding to 12 nmol/L.

P_{app} values are presented as means $\pm$ standard deviations of the transport experiments performed ($n = 3$). The statistical significance in differences between any two given data sets is examined by t -test. The probability level for assignment of significance of difference is $p < 0.025$. All statistical analyses were performed using Microsoft EXCEL 5.0c.

For $1 \mu\text{M}$ concentration of SPP100 within a time period of 120 min an apical to basolateral transport of about $0.2 \cdot 10^{-5} \text{ cm/min}$ is detectable. Basolateral to apical transport on the other side occurred with a permeability value of about $10 \cdot 10^{-5} \text{ cm/min}$, which is significantly higher than the apical to basolateral transport.

For 1, 5, 10 and $50 \mu\text{M}$ concentration of SPP100 a gradual increase of apical to basolateral transport is observed, approaching a plateau permeability value of about $7 \cdot 10^{-5} \text{ cm/min}$ at $10 \mu\text{M}$. Basolateral to apical transport on the other side does not change significantly with increasing concentrations.

The recovery values for Caco-2 transport of SPP100 (1, 5, 10 and $50 \mu\text{M}$) are generally very

29

high (< 100 %), indicating that SPP100 does not bind to the filter support or the plastic incubation environment.

Apical to basolateral flux for the paracellular marker Mannitol and the transcellular marker Propranolol are always below the threshold P_{app} values of $3 \cdot 10^{-5}$ cm/min and $90 \cdot 10^{-5}$ cm/min, respectively. The determined apical to basolateral filter permeabilities are generally higher than the corresponding Caco-2 permeability data, indicating filter diffusion not to be the rate limiting step for Caco-2 transport (Figures 2 and 3).

Example 3:

***In situ* bile-duct cannulated rat experiment**

The following study may be employed to elucidate the involvement of MDR1 and/or MRP2 in the biliary excretion of SPP100 in the rat. Therefore, the biliary clearance of SPP100 is assessed in male bile duct-cannulated and anaesthetized rats during a constant intravenous infusion of [^{14} C]-labeled SPP100 hemifumarate before and after the administration of PSC833 (a known inhibitor of MDR1 and MRP2) or probenecid (a known selective inhibitor of MRP2).

The animals that may be used are, e.g., male albino HAN:WIST rats, 4 to 5 animals in each treatment group.

[^{14} C]-labeled SPP100 hemifumarate is administered in 0.9% sodium chloride solution, and PSC833 and probenecid in a mixture of ethanol/polyethylene glycol 200/5% glucose solution in the ratio 1/3/1.

In all treatment groups, a constant concentration of the parent compound in plasma is achieved by bolus intravenous injection (2 mL/kg) of [^{14} C]-labeled SPP100 hemifumarate bolus solution (0.015 mg base/mL) with subsequent intravenous infusion (6.67 mL/h/kg) of [^{14} C]-labeled SPP100 hemifumarate infusion solution (0.022 mg base/mL).

Intravenous bolus administration of following compounds are carried out after two hours:

- treatment group 1: a 1/3/1-mixture of ethanol/polyethylene glycol 200/5% glucose solution (5 mL/kg; vehicle);
- treatment group 2: PSC833 with a dose of 10 mg/kg; and
- treatment group 3: probenecid with a dose of 50 mg/kg.

25

For all treatment groups blood samples are collected at 0.5, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3 h after treatment and blood is immediately processed to plasma. Bile is collected for the time frame of 1 to 3 h in intervals of 20 min.

Detection method:

- for total radioactivity in all samples: LSC; LOQ 3.4 µg/L for plasma and bile; and
- for detection of metabolite pattern in selected pools of samples: HPLC with radioactivity detection.

Following intravenous administration of the vehicle (ethanol/polyethylene glycol 200/5% glucose solution), no effect on the ^{14}C concentration in plasma and on the biliary clearance of [^{14}C]-labeled compounds is detected during a constant infusion of [^{14}C]-labeled SPP100 hemifumarate to bile duct-cannulated rats.

Following PSC833 administration, the ^{14}C concentration shows a trend towards a time dependent increase in plasma and a significant decrease in bile. The resulting biliary clearance of [^{14}C]-labeled compounds amounts to approximately 7% of the value obtained before PSC833 administration.

Following probenecid administration, no effect on the plasma concentrations of [^{14}C]-labeled compounds is observed in bile duct-cannulated rats. However, probenecid leads to an increase in bile flow (value after administration is about 65% higher than value prior administration) and to a decrease of the [^{14}C] concentration in bile (value is about 40% lower than the value prior to administration). Nevertheless, biliary clearance is similar in both time intervals (before and after probenecid administration).

From these results (Figure 4) it may be concluded, that MDR1 seems to play an important role in the biliary clearance of SPP100 and SPP100-related compounds. Furthermore, MRP2 seems not to be involved in the biliary excretion of SPP100 and SPP100-related compounds.

Example 4:

***In vivo* bioavailability experiment**

The following study may be employed to investigate the relative oral bioavailability of SPP100 in male rats following a single oral administration of SPP100 hemifumarate with or without oral co-administration of PSC833. To elucidate a dose dependency of the co-

administered PSC833, different doses of PSC833 (0, 5, 12.5, 25 and 50 mg/kg) are given at a defined dose of SPP100 hemifumarate (6 mg free base/kg).

The animals that may be used are, e.g., male albino HAN:WIST rats, 5 animals in each treatment group.

SPP100 hemifumarate is administered in 0.9% sodium chloride solution, and PSC833 in a mixture of ethanol/polyethylene glycol 200/5% glucose solution in the ratio 1/3/1 (vehicle).

First, the vehicle (5 mL/kg), and second SPP100 hemifumarate (2 mL/kg) are administered to the rats by gavage (time difference: 2 - 3 min). All rats receive SPP100 hemifumarate with a dose of 6 mg free base/kg. The following PSC833 doses are administered:

- treatment group 1 and 6: a 1/3/1-mixture of ethanol/polyethylene glycol 200/5% glucose solution (5 mL/kg; vehicle);
- treatment group 2: 50 mg/kg of PSC833;
- treatment group 3: 25 mg/kg of PSC833;
- treatment group 4: 12.5 mg/kg of PSC833; and
- treatment group 5: 5 mg/kg of PSC833.

Blood samples are collected sublingually at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 and 48 h after administration. Plasma is used for biochemical analysis.

Analytical methods:

HPLC-MS/MS using APCI in SRM positive mode for SPP100, lowest LOQ in plasma ranges from 0.6 ng/mL to 0.7 ng/mL.

In rats orally dosed with SPP100 hemifumarate (6 mg base/kg) and vehicle, SPP100 is only detected in plasma up to 2 h post dosing. C_{max} amounts to approximately 24.8 ± 27 ng/mL and t_{max} is reached at 0.44 ± 0.1 h after dosing. The dose-normalized $AUC(0-t_{max})$ value is 2.38 ± 3.4 [(ng*h/mL)/(mg/kg)].

In rats orally dosed with SPP100 hemifumarate (6 mg base/kg) and PSC833 (5, 12.5, 25 and 50 mg/dose), SPP100 is detected in plasma up to 24 or 48 h after dosing. Compared to the rats receiving the vehicle, C_{max} increases to values of 35.7 ± 18 , 115 ± 93 , 81.4 ± 19 and 26.7 ± 18 ng/mL and t_{max} to values of 4.8 ± 1.8 , 4.95 ± 4.2 , 15.2 ± 18 and 3.06 ± 1.9 h for PSC833 doses of 5, 12.5, 25 and 50 mg/kg, respectively. The dose-normalized $AUC(0-t_{max})$ values are about 23, 69, 76 and 17 times higher than in the vehicle group for co-administered PSC833 doses of 5, 12.5, 25 and 50 mg/kg, respectively. A reason for the

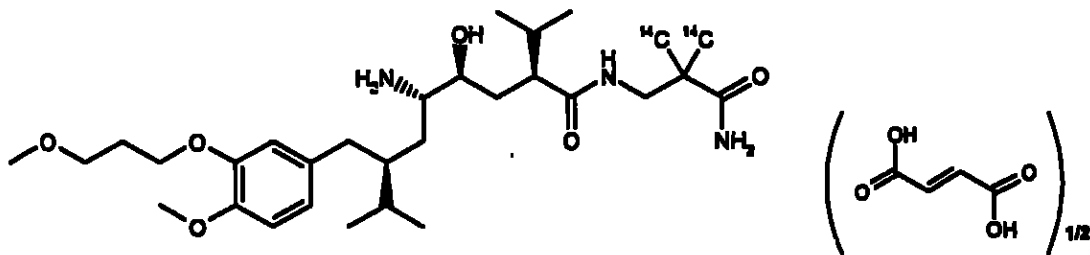
27

relative low f_{rel} value for the PSC833 dose of 50 mg/kg compared to the dose of 25 mg/kg could not be given (Figure 5).

From these results it may be concluded, that at least one or both ABC efflux transporter proteins MDR1 and MRP2 seem to play an important role in the extent of the systemic exposure of SPP100 after oral administration.

Example 5:

(2S,4S,5S,7S)-5-Amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid [^{14}C]-[2-carbamoyl-2-methyl-propyl]-amide, [^{14}C]-SPP100, hemifumarate



A: Cyano-[^{14}C]-dimethyl-acetic acid methyl ester

In an ampoule is placed a solution of sodium methoxide (119 mg, 2.2 mmol) in methanol (2mL) at RT. Methyl cyanoacetate (99 mg, 1.0 mmol) is added at 0°C. The mixture is shaken for a few min at RT and then frozen to -192°C under nitrogen and [^{14}C]-labeled methyl iodide (3.7 GBq at 2.04 GBq/mmol, 1.82 mmol, available from Amersham Biosciences), is vacuum transferred over to the reaction mixture. The ampoule is sealed under vacuum and allowed to warm slowly to RT over a period of 1 h. The ampoule is vibrated at 50°C for 16 h. The ampoule is then re-frozen to -192°C and the volatile solvent and unreacted [^{14}C]-methyl iodide are removed by lyophilization. The crude cyano-[^{14}C]-dimethyl-acetic acid methyl ester is then analyzed by GC to ensure that < 0.2% mono-methylated by-product is formed. The material is then used for the next step without further purification.

B. 2-Cyano-2,2-[^{14}C]-dimethyl-acetamide

Ammonia gas is bubbled into a flask containing dry methanol for 30 min at RT or until the molarity is 5 M or above. To crude title A compound, cyano-[^{14}C]-dimethylacetic acid methyl ester, is added the freshly prepared 5.5 M NH_3 in MeOH (3 mL, 16.5 mmol) at RT. The reaction is stirred at RT for 2 h after which all of the starting material is converted to the

nitrile product as evidenced by GC analysis according to the following method: 10 min at 70°C, then incrementing temperature by 10°C/min to 200°C, then staying at 200°C for 10 min. Following completion of the reaction the solvent is removed by lyophilization and the product is purified by flash chromatography (ethyl acetate → ethylacetate/10% methanol) to give 2.813 GBq of 2-cyano-2,2-[¹⁴C]-dimethyl-acetamide.

C. 3-Amino-2,2-[¹⁴C]-dimethyl-propionamide

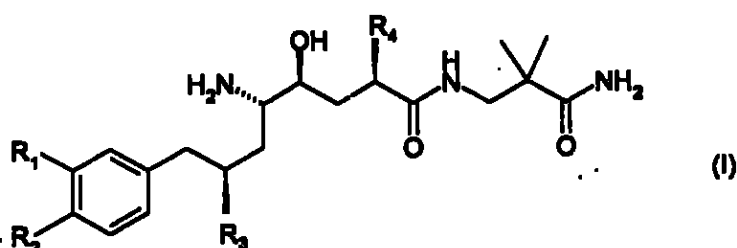
To freshly purified title B compound, 2-cyano-2,2-[¹⁴C]-dimethyl-acetamide (2.813 GBq, 77 mg, 0.69 mmol) is added a freshly prepared 5.5 M solution of NH₃ in MeOH at RT followed by 5% Rh/Al₂O₃ (33 mg). The reaction is stirred at 55°C for up to 5 h and monitored by GC every 1 h until all of the starting material is converted to product. GC method: 1 min at 80°C, then incremented by 20°C/min to 240°C followed by 1 min at 240°C. Following completion of the reaction, the mixture is filtered through Celite (Hyflo), the solvent is removed on a rotary evaporator and the product is purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/2 % MeOH/NH₃ → CH₂Cl₂/5 % MeOH/NH₃ → CH₂Cl₂/10 % MeOH /NH₃) to give 2.7 GBq of 3-amino-[¹⁴C]2,2-dimethyl-propionamide as a white solid. This product may be stored as solid for periods of longer than 1 week. For long term storage, 3-amino-2,2-[¹⁴C]-dimethyl-propionamide may be dissolved in EtOH/20% toluene at -80°C at a concentration no greater than 50 MBq/mL.

D. (2S,4S,5S,7S)-5-Amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid [¹⁴C]-(2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide, [¹⁴C]-SPP100, hemifumarate

The title C compound, 3-amino-2,2-[¹⁴C]-dimethyl-propionamide may be employed for the preparation of the title D compound, [¹⁴C]-labeled SPP100 hemifumarate, according to methods known in the art, e.g., as described in U.S. Patent No. 6,730,798.

What is claimed is:

1. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor.
2. A method according to Claim 1, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.
3. A method according to Claim 1 or 2, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. A method according to Claim 3, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

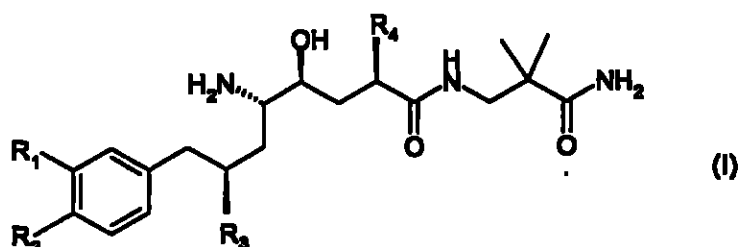
5. A method according to Claim 4, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A method according to Claim 5, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.
7. A method according to Claim 6, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.
8. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being

present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %.

9. A pharmaceutical composition according to Claim 8, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

10. A pharmaceutical composition according to Claim 8 or 9, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A pharmaceutical composition according to Claim 10, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition according to Claim 11, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition according to Claim 12, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

14. A pharmaceutical composition according to Claim 13, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

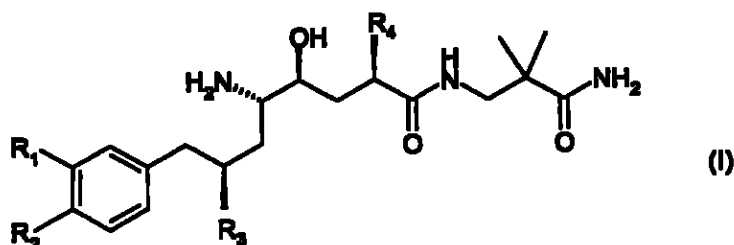
15. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3)

16. A use according to Claim 14, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

17. A use according to Claim 15 or 16, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A use according to Claim 17, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A use according to Claim 16, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A use according to Claim 17, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

21. A use according to Claim 20, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

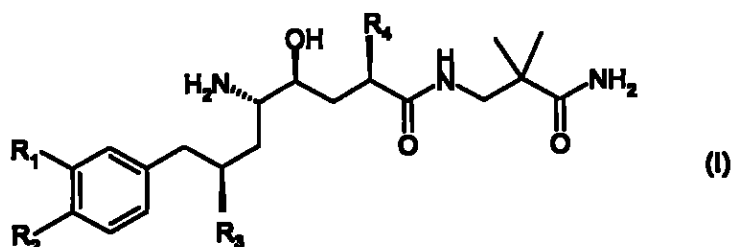
32

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 21 December 2005 (21.12.2005);
original claims 1-33 amended (6 pages)]

New claims 1 to 33

1. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A method according to Claim 1, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.
3. A method according to Claim 1 or 2, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

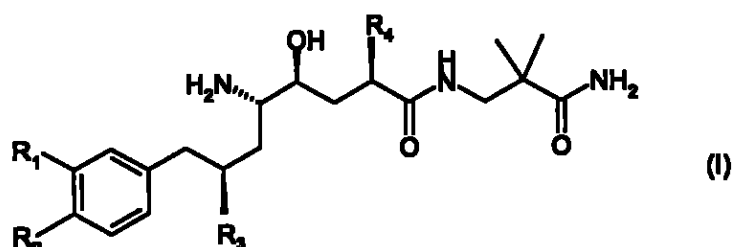
4. A method according to Claim 3, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A method according to Claim 4, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.
6. A method according to any of Claims 2 to 5, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

33

7. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

8. A method according to Claim 7, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to Claim 8, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A method according to Claim 9, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

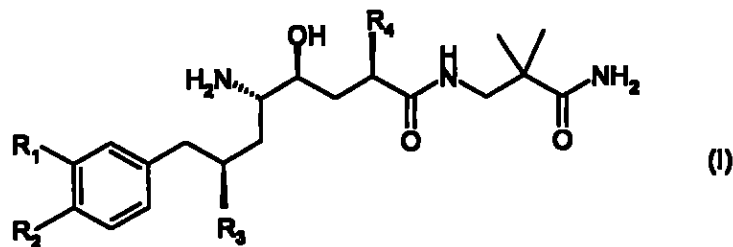
11. A method according to Claim 10, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition according to Claim 12, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

7A

14. A pharmaceutical composition according to Claim 12 or 13, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition according to Claim 14, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

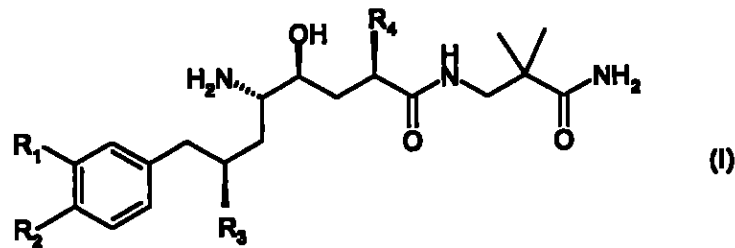
17. A pharmaceutical composition according to any of Claims 13 to 16, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

18. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

19. A pharmaceutical composition according to Claim 18, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A pharmaceutical composition method according to Claim 19, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula

35



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

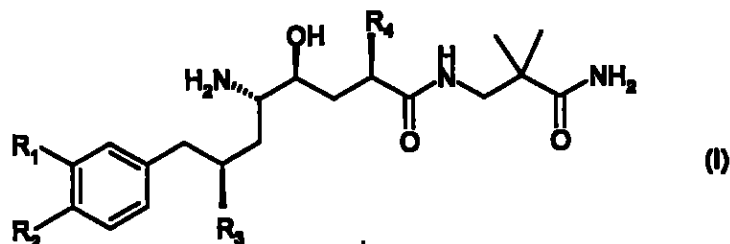
21. A pharmaceutical composition according to Claim 20, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition according to Claim 21, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

23. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A use according to Claim 23, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

25. A use according to Claim 23 or 24, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36

26. A use according to Claim 25, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

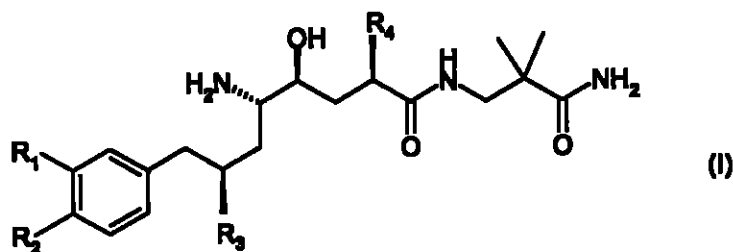
27. A use according to Claim 26, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

28. A use according to any of Claims 23 to 27, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

29. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

30. A method according to Claim 29, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A method according to Claim 30, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. A method according to Claim 31, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A method according to Claim 32, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-

37

methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

38

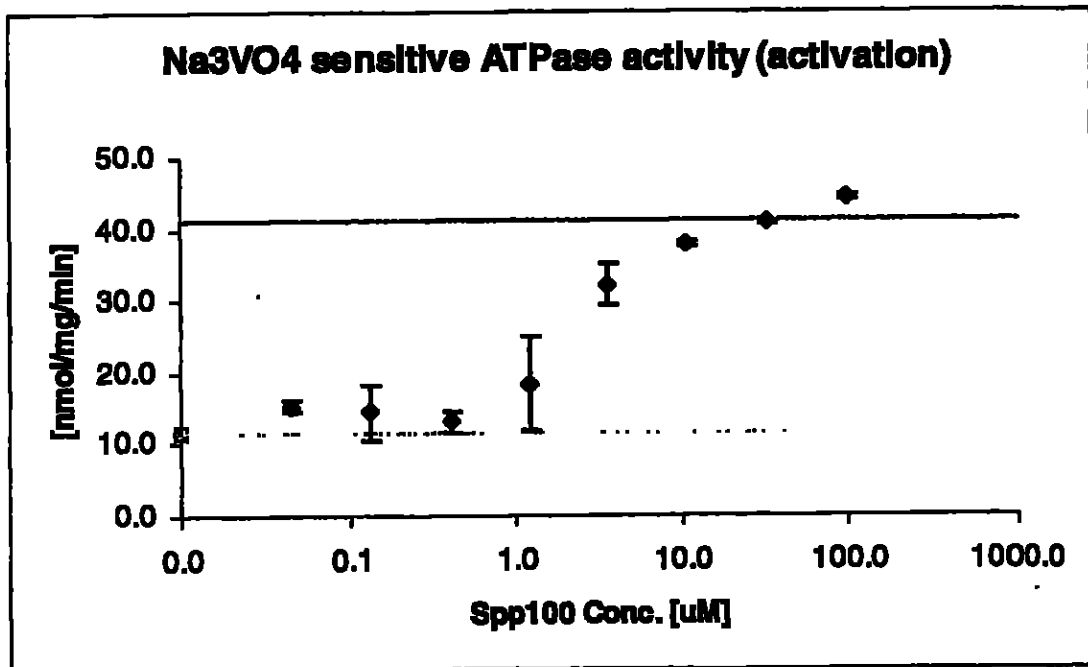


Figure 1

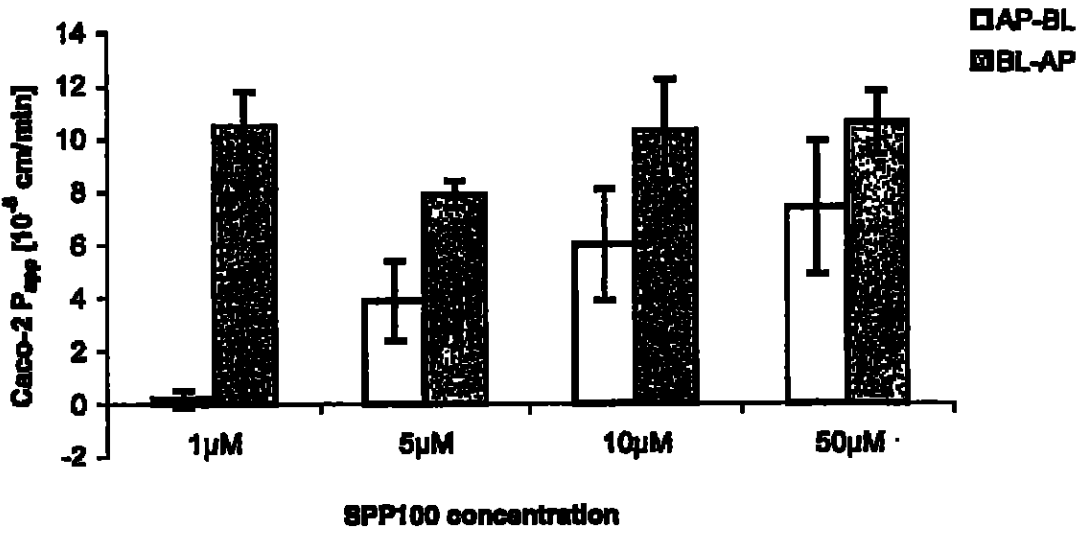


Figure 2

40

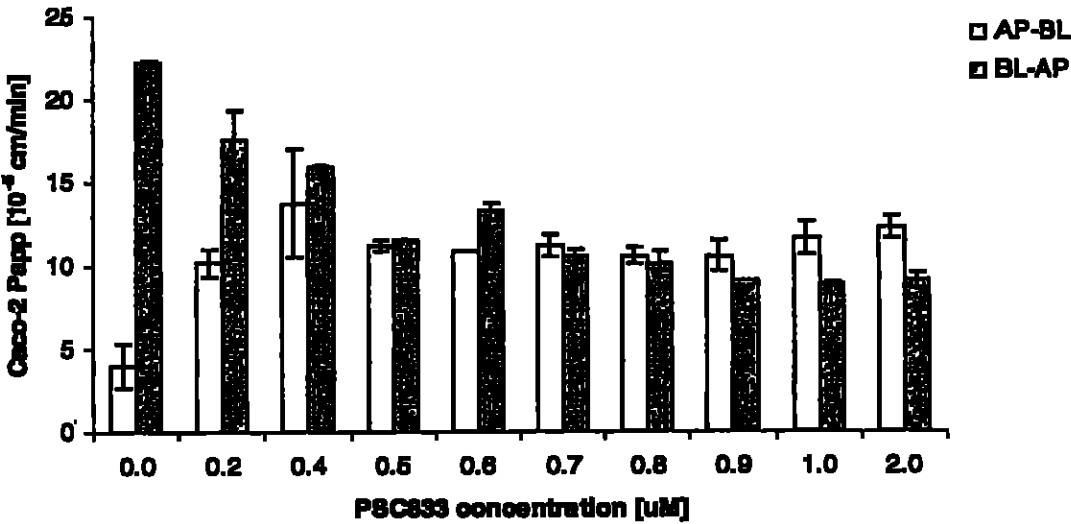


Figure 3

2

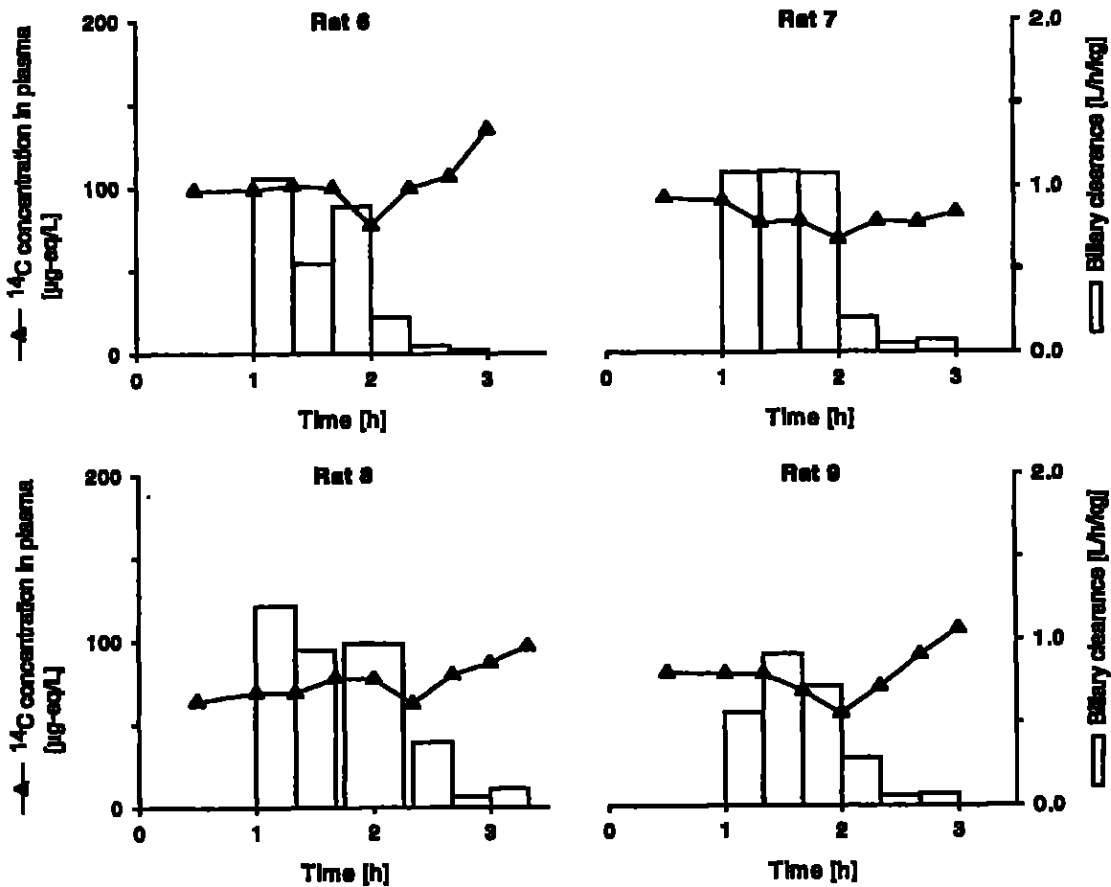


Figure 4

42

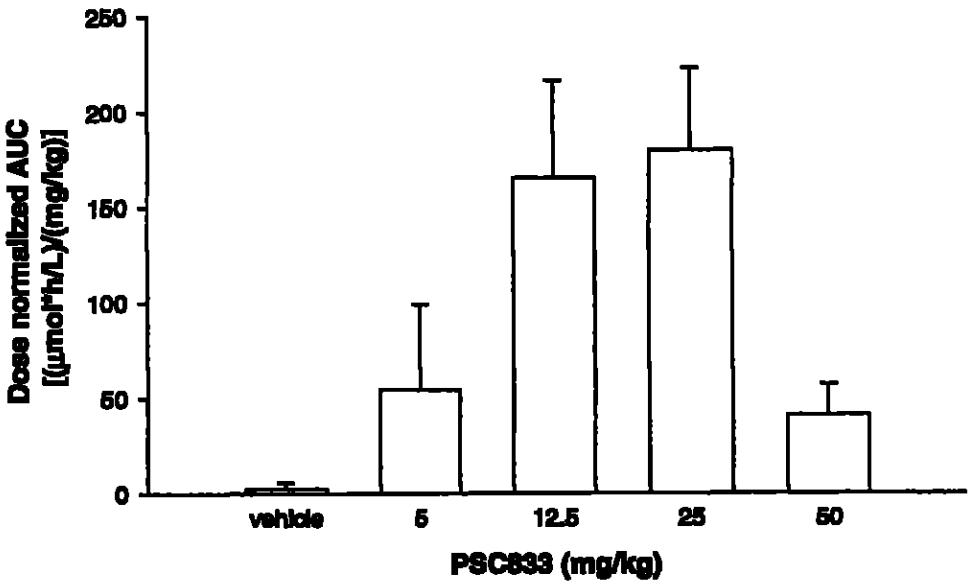


Figure 5

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/165 A61K38/13 A61P9/00 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.
E	WO 2005/089731 A (NOVARTIS AG 'CH!; NOVARTIS PHARMA GMBH 'AT!; FELDMAN DAVID LOUIS 'US!; 29 September 2005 (2005-09-29) claim 5	1,3-6,8, 10-13
X	BITTNER BEATE ET AL: "Preformulation approaches to improve the oral bioavailability of two novel piperidine renin inhibitors in dog." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. 2002, vol. 52, no. 8, 2002, pages 593-599, XP001207566 ISSN: 0004-4172 abstract	1,8,15

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

14 October 2005

Date of mailing of the international search report

24/10/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Friederich, M

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005089731	A	29-09-2005	NONE

MÉTODOS PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN INHIBIDOR DE RENINA

Descripción de la Invención

5 La vía oral es con frecuencia la vía más conveniente para la administración de fármacos, pero desafortunadamente muchos agentes terapéuticos no son oralmente activos debido a su pobre biodisponibilidad.

10 La biodisponibilidad de muchos agentes terapéuticos se puede reducir por la acción de las denominadas proteínas de "bomba de efusión", las cuales expulsan activamente sustancias extrañas desde la célula para dar lugar, por ejemplo, al efecto de resistencia a múltiples fármacos. Estas proteínas de efusión de fármacos comprenden principalmente los transportadores tipo MDR (proteína de resistencia a

15 múltiples fármacos) y MRP (proteína asociada con resistencia a múltiples fármacos). Algunas de las proteínas de efusión mejor estudiadas incluyen la glicoproteína-P (Pgp ó MDR1) y MRP2.

20 Aunque las proteínas de efusión localizadas en membrana son bien conocidas como factores que contribuyen al síndrome de resistencia a múltiples fármacos adquirida que se presenta en muchos pacientes de cáncer después de quimioterapia repetida, sólo recientemente se ha mostrado que, por ejemplo la MDR1, también se encuentra en el tejido normal, tal como en el intestino delgado, colon, hígado, y en células endoteliales de la barrera de sangre del cerebro. La

25 presencia de estas proteínas de efusión en el tracto gastrointestinal

47

(GI), en especial en el Intestino delgado y colon, puede contribuir a la pobre biodisponibilidad de muchos fármacos de productos naturales (incluyendo los agentes contra el cáncer vinblastina y doxorubicina). Por ejemplo, muchos agentes quimioterapéuticos dados oralmente no pueden mostrar una actividad antitumoral debido a su pobre biodisponibilidad y a su incapacidad para entrar en los tejidos gastrointestinales. Además, las proteínas de efusión presentes en los hepatocitos pueden reducir adicionalmente la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos mediante la eliminación por la bilis (ver Faber y colaboradores, *Adv. Drug Del. Rev.*, 55, 107-124, 2003).

Los agentes terapéuticos oralmente administrados deben superar varias barreras antes de alcanzar su sitio objetivo. El primer obstáculo importante que deben cruzar es el epitelio intestinal. Aunque los compuestos lipofílicos pueden difundirse fácilmente a través de la membrana de plasma apical, su paso subsecuente a través de la membrana basolateral y hasta la vena porta por ningún medio está garantizado. Las proteínas de bomba de efusión localizadas en la membrana apical, las cuales incluyen diferentes transportadores de fármacos de la familia del casete de enlace de ATP (ABC), por ejemplo los transportadores ABC tales como MDR1, MRP1, y MRP2, pueden impulsar a los compuestos desde adentro de la célula de regreso hacia el lumen intestinal, restringiendo su biodisponibilidad oral al impedir su absorción en la sangre. El segundo gran obstáculo que deben enfrentar es el hígado, en donde los fármacos se transportan pasivamente o mediante procesos de transporte saturables desde la sangre portal a

través de las membranas de plasma de hepatocitos (senoidales) y las membranas de bilis (canaliculares) hasta la bilis. Las proteínas de bomba de efusión localizadas en las membranas canaliculares, que nuevamente incluyen diferentes transportadores de fármacos de la familia ABC, por ejemplo los transportadores ABC tales como MDR1, la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), y MRP2, pueden impulsar a los compuestos de fármaco desde adentro de los hepatocitos hacia la bilis, restringiendo su biodisponibilidad oral mediante la promoción de la eliminación biliar. Por ejemplo, se ha demostrado que la MDR1 transporta la mayoría de los inhibidores de proteasa de VIH, y reduce su biodisponibilidad oral y la penetración en linfocitos, cerebro, testículos, y fetal, dando como resultado posiblemente mayores efectos limitantes sobre la eficacia terapéutica de estos fármacos.

Por consiguiente, un planteamiento para mejorar la biodisponibilidad puede ser co-administrar un inhibidor de las proteínas de efusión, es decir, un compuesto que inhiba la función de las proteínas de efusión, con una sustancia de fármaco. En otras palabras, cuando se co-administra un inhibidor de proteínas de efusión con un agente terapéutico que también es un sustrato para ese sistema de efusión específico, se puede mejorar la biodisponibilidad oral y/o concentraciones farmacológicas activas en el sitio objetivo del agente terapéutico, mediante la inhibición del mecanismo de efusión desde adentro de la célula de regreso hacia el lumen intestinal y/o mediante la inhibición de la secreción hacia la bilis.

Sin embargo, las proteínas de efusión exhiben una baja

especificidad de sustrato, y transportan muchas clases de moléculas. La especificidad no es rigurosamente entendida, y no hay manera de predecir, a partir de la estructura molecular de una sustancia de fármaco, si ese fármaco específico será un sustrato para cierta proteína transportadora. Por consiguiente, en general no es posible predecir si un fármaco o compuesto particular estará sujeto a la acción de bombeo de efusión descrita anteriormente. También, si un fármaco particular tiene una baja biodisponibilidad oral, en general no es posible predecir si la baja biodisponibilidad es causada, total o parcialmente, por las proteínas de efusión descritas anteriormente, ni se puede predecir si aumentará la baja biodisponibilidad por la co-administración de un inhibidor de proteínas de efusión (ver Chan y colaboradores, *Eur. J. Pharmaceut. Sci.*, 21, 25-51, 2004).

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que muchos inhibidores de renina, por ejemplo los que se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,559,111; 6,197,959; y 6,376,672, cuyo contenido total se incorpora a la presente como referencia, son sustratos para un sistema de efusión prominente, y son activamente transportados por los miembros de la familia ABC, en particular MDR1 y MRP2. Por consiguiente, la biodisponibilidad de estos inhibidores de renina se puede mejorar mediante la inhibición del mecanismo de efusión involucrado, en particular mediante la inhibición del transporte de fármacos por parte de MDR1 y/o MRP2.

La Figura 1 muestra el efecto del inhibidor de renina SPP100 sobre la actividad de la ATPasa en las vesículas de membrana que

expresan altos niveles de MDR1.

La Figura 2 muestra el transporte bidireccional del Inhibidor de renina SPP100 a través de monocapas celulares Caco-2 en la dirección de apical (AP) a basolateral (BL) y de basolateral a apical.

5 La Figura 3 muestra el efecto del Inhibidor de MDR1, PSC833, sobre la permeabilidad del inhibidor de renina SPP100 a través de las monocapas celulares Caco-2.

La Figura 4 muestra el efecto del Inhibidor de MDR1, PSC833, sobre la concentración del inhibidor de renina SPP100 en plasma y sobre la eliminación biliar en ratas durante una infusión intravenosa constante.

La Figura 5 muestra los valores del área debajo de la curva (AUC) de dosis normalizada del inhibidor de renina SPP100 en el plasma de ratas después de una sola aplicación oral en ausencia y en la presencia de PSC833.

Los Inhibidores de renina a los que se aplica la presente invención son cualquiera de aquéllos que tienen una actividad inhibidora de renina *in vivo*, y, por consiguiente, tienen utilidad farmacéutica, por ejemplo, como agentes terapéuticos para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, restenosis en seguida de angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal, hiperaldosteronismo, estados de ansiedad y

desórdenes cognoscitivos. En particular, la presente invención se refiere a los derivados de amida de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, como se dan a conocer en la Patente Norteamérica Número 5,559,111.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad, de preferencia la biodisponibilidad oral, de un inhibidor de renina, cuyo método comprende co-administrar a un mamífero, en especial a un ser humano, que necesite dicho tratamiento, una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de efusión. El inhibidor de proteínas de efusión se administra en una cantidad tal que se mejore la biodisponibilidad de un inhibidor de renina en comparación con lo que sería la biodisponibilidad en ausencia del inhibidor de proteínas de efusión (por ejemplo, el 10 por ciento cuando se administre oralmente a seres humanos). Un inhibidor de proteínas de efusión y un inhibidor de renina de preferencia se co-administran cada uno en una cantidad tal que la combinación tenga un efecto terapéutico deseado, por ejemplo un efecto anti-hipertensivo.

En particular, la presente invención proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, cuyo método comprende co-administrar a un mamífero, en especial a un ser humano, que necesite dicho tratamiento, una combinación de un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de proteínas de efusión.

El término "co-administración" de una combinación de un inhibidor

de renina, en particular de un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, y un inhibidor de proteínas de efusión, significa que los dos componentes se pueden administrar juntos como una composición farmacéutica o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. La co-administración también incluye administrar un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, y un inhibidor de proteínas de efusión por separado, pero como parte del mismo régimen terapéutico. Los dos componentes, si se administran por separado, no necesariamente se tienen que administrar esencialmente al mismo tiempo, aunque pueden hacerlo si así se desea. Por consiguiente, la co-administración incluye, por ejemplo, administrar un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, más un inhibidor de proteínas de efusión, como dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La co-administración también incluye la administración separada en diferentes tiempos y en cualquier orden.

Un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, de la presente invención, se puede emplear en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma anhidra, o como un hidrato o un solvato del mismo. Todas estas formas son útiles dentro del alcance de la presente invención.

El término "inhibidor de proteínas de efusión", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier compuesto, a un compuesto farmacéutico o a un excipiente, que inhiba la acción de cualquier



transportador ABC, por ejemplo los que se dan a conocer en Bakos y colaboradores, *Mol. Pharmacol.*, 57, 760-768 (2002), y en Maarten y colaboradores, *AIDS*, 16, 2295-2301 (2002).

5 En adición, se puede observar que un inhibidor de proteínas de efusión que mejore la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, puede operar mediante uno o más de una variedad de mecanismos. Es decir, como es bien conocido en la materia, puede ser un inhibidor competitivo o no competitivo, o puede operar mediante un mecanismo mixto. El que este inhibidor pueda afectar a la efusión de cierto inhibidor de renina
10 depende, entre otras cosas, de las afinidades relativas del inhibidor de renina y del inhibidor de proteínas de efusión; de las solubilidades acuosas relativas del inhibidor de renina y del inhibidor de proteínas de efusión, debido a que esto afectaría a la concentración de los dos en la bomba de efusión *in vivo* cuando estén en competición; de la solubilidad
15 acuosa absoluta del inhibidor de proteínas de efusión, debido a que debe alcanzar una concentración suficiente en la bomba de efusión *in vivo* para inhibir efectivamente la efusión; y de la dosis del inhibidor de proteínas de efusión. Para el propósito de esta invención, un inhibidor de proteínas de efusión es cualquier compuesto que mejore la
20 exposición sistémica de un inhibidor de renina, cuando el inhibidor de renina se dosifique oralmente o por cualquier otra vía, y que sea un sustrato y/o un inhibidor de una o más de las proteínas de efusión de fármacos / actividades de las células epiteliales intestinales o de los hepatocitos.

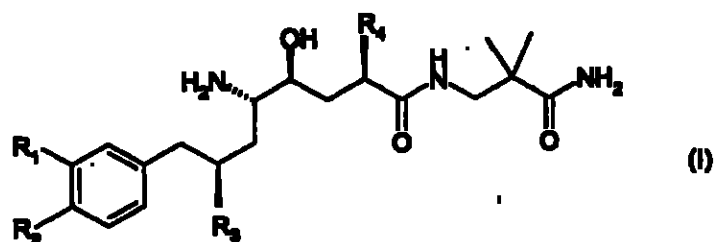
25 Como se describe anteriormente en la presente, la presente

Invención proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolico, cuyo método comprende co-administrar una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de efusión.

De preferencia, el inhibidor de proteínas de efusión de la presente invención es un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

Preferiblemente, se co-administra un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolico de la presente invención, que tiene la fórmula:

Inh
Renin
R



en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; se co-administra con un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

De manera más preferible, un derivado del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolico de la presente invención tiene la fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; se co-administra con

45

un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

De manera más preferible, un derivado del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la presente invención el cual es hemifumarato de (2-carbamoyl-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico, también conocido como SPP100, se co-administra con un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833. } inh renina

Como se describe en la presente en lo anterior, se pueden co-administrar un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, y un inhibidor de proteínas de efusión, como una composición farmacéutica. Los componentes se pueden administrar juntos en cualquier forma de dosificación convencional, usualmente también junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Para la administración oral, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, y un inhibidor de proteínas de efusión, puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, microemulsiones, paquetes de dosis unitaria, y similares. Se prefieren las tabletas y las cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de

almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan de manera conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

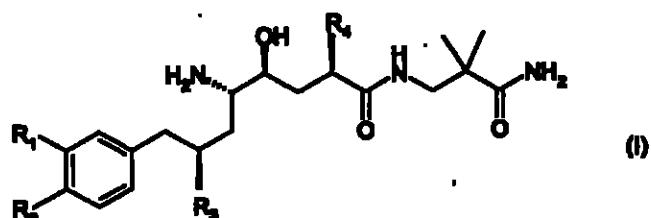
Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

De manera más específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de renina, de preferencia un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, en combinación con un inhibidor de proteínas de efusión, estando este inhibidor de proteínas de efusión presente en una cantidad tal que, en seguida de la administración, se mejora la biodisponibilidad del inhibidor de renina por cuando menos el 5 por ciento.

5X

De preferencia, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

De una manera preferible, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un derivado de amida del ácido δ -amino-
 5 γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la fórmula:



10 en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en combinación con un inhibidor de MDR1, por ejemplo
 15 PSC833.

De manera más preferible, una composición farmacéutica de la presente invención comprende un derivado de amida del ácido δ -amino-
 γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la fórmula (I), en donde R_1 es 3-
 metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal
 20 farmacéuticamente aceptable del mismo; en combinación con un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

Más preferiblemente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-
 amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-
 25 metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico en combinación

50

con un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833.

De preferencia, la biodisponibilidad del inhibidor de renina, en particular del derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -arilalcanoico, por ejemplo SPP100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mejora por cuando menos el 5 por ciento.

La biodisponibilidad de un fármaco se puede evaluar como es conocido en la técnica, mediante la medición de la AUC, en donde la AUC es el área debajo de la curva (AUC) que grafica la concentración en suero o plasma de un fármaco a lo largo de la ordenada (eje-Y), contra el tiempo a lo largo de la abscisa (eje-X). En general, los valores para el área debajo de la curva representan un número de valores tomados de todos los sujetos en una población de prueba y, por consiguiente, son valores medios promediados sobre toda la población de prueba.

La co-administración de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de efusión también puede aumentar la C_{max} en relación con la dosificación del inhibidor de renina en ausencia de un inhibidor de proteínas de efusión, y esto se proporciona como un aspecto adicional de la invención. La C_{max} es también bien entendida en este campo como una abreviatura para la máxima concentración de fármaco en el suero o plasma de un sujeto de prueba.

Debido a que la presente invención tiene un aspecto que se relaciona con el tratamiento con una combinación de compuestos que se pueden co-administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en una forma

de estuche. El estuche comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: (1) una composición que comprende un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, más un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

5 (2) una composición que comprende un inhibidor de proteínas de efusión, más un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las cantidades de (1) y (2) son tales que, cuando se co-administran por separado, se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-

10 alcanoico, por cuando menos el 5 por ciento. El estuche comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un paquete de lámina dividido, en donde cada compartimiento contiene una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, tabletas) que comprenden (1) ó (2). De manera alternativa, en

15 lugar de separar las formas de dosificación que contienen los ingredientes activos, el estuche puede contener compartimientos separados, cada uno de los cuales contenga una dosificación entera, la cual a su vez comprenda formas de dosificación separadas. Un ejemplo de este tipo de estuche es un paquete de ampolla en donde cada

20 ampolla individual contenga dos (o más) tabletas, comprendiendo una (o más) tableta(s) una composición farmacéutica (1), y comprendiendo la segunda (o más) tableta(s) una composición farmacéutica (2). Típicamente, el estuche comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de estuche es particular-mente

25 conveniente cuando los componentes separados se administran de

preferencia en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que prescriba desee la titulación de los componentes individuales de la combinación. En el caso de la presente invención, por consiguiente, un estuche comprende:

(1) una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, por ejemplo SPP100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéutica-mente aceptable, en una primera forma de dosificación;

(2) una composición que comprende un inhibidor de proteínas de efusión en una cantidad tal que, en seguida de su administración, se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, en particular un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, por ejemplo SPP100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cuando menos el 5 por ciento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación; y

(3) un recipiente para contener a las primera y segunda formas de dosificación.

Finalmente, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de proteínas de efusión, en particular un inhibidor de MDR1, por ejemplo PSC833, para la fabricación de un medicamento para mejorar la biodisponibilidad, de preferencia la biodisponibilidad oral, de un inhibidor de renina, de preferencia un derivado de amida del ácido δ -

amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, por ejemplo SPP100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las proteínas de efusión involucradas en la efusión de fármaco de una sustancia de fármaco se pueden identificar, y los parámetros cinéticos correspondientes se pueden determinar, es decir, Constante de Michaelis-Menten y Máximo Transporte de Fármaco (K_m y J_{max}), empleando métodos conocidos en la materia, por ejemplo mediante un ensayo de ATPasa usando vesículas de membrana Sf9 (*Spodoptera frugiperda*) que expresen altos niveles del transportador ABC seleccionado. En este ensayo, los transportadores ABC eliminan los sustratos hacia afuera de las células mediante el empleo de hidrólisis de ATP como una fuente de energía. La hidrólisis de ATP produce fosfato inorgánico (PI), el cual se puede detectar mediante una simple reacción colorimétrica. La cantidad de fosfato inorgánico liberado por el transportador es proporcional a la actividad del transportador. Las preparaciones de membrana que contienen transportadores ABC muestran una actividad de ATPasa de la línea base, mientras que los inhibidores inhiben la actividad de ATPasa de la línea base, y/o la actividad de ATPasa medida en la presencia de un agente estimulante. Se pueden llevar a cabo los estudios tanto de activación como de inhibición. Como se ilustra en la presente, en el Ejemplo 1 (Figura 1), SPP100 aumenta la actividad de ATPasa en las vesículas de membrana que expresan altos niveles de MDR1 con un valor K_m de aproximadamente 3 μ M, sugiriendo que el sistema de efusión involucrado en el transporte de SPP100 es posiblemente MDR1.

De manera alternativa, se puede determinar y aproximar la afinidad de una sustancia de fármaco con el transportador *in vitro* mediante un ensayo de células Caco-2, como se describe, por ejemplo, en Camenisch y colaboradores, *Pharm. Act. Helv.*, 71, 309-327 (1996), o como se ilustra en la presente, en los Ejemplos. La identificación de la proteína transportadora y la eficacia de un compuesto para inhibir el sistema de efusión involucrado, también se pueden determinar en el ensayo de células Caco-2. Por ejemplo, SPP100 se identifica como un compuesto de permeabilidad baja a moderada (permeabilidad intrínseca <80 por ciento), siendo adicionalmente un sustrato para un sistema de efusión prominente (Figura 2). Sin embargo, en la presencia del inhibidor de MDR1, PSC833, la permeabilidad de SPP100 aumenta de una manera significativa, es decir, PSC833 inhibe la efusión de SPP100 con un valor IC_{50} de aproximadamente 0.1 μ M (Figura 3).

El efecto *in situ* de la co-administración de un inhibidor de proteínas de efusión, por ejemplo un inhibidor de MDR1, sobre la excreción biliar de un inhibidor de renina, se puede investigar mediante una comparación de la cantidad del compuesto excretado hacia la biliar, en la presencia y en ausencia de un inhibidor de proteínas de efusión.

Por ejemplo, en la presencia de PSC833, la eliminación biliar de SPP100 se redujo por el 97 por ciento, comparándose con el grupo de control (Figura 4).

De una manera similar, se puede investigar el efecto *in vivo* de la co-administración de un inhibidor de proteínas de efusión, por ejemplo un inhibidor de MDR1, sobre la biodisponibilidad de un inhibidor de

renina, mediante la comparación de los parámetros farmacocinéticos, C_{max} , y AUCs, en la presencia y en ausencia de un inhibidor de proteínas de efusión. Como se ilustra en la presente, en el Ejemplo 4 (Figura 5), en ratas oralmente dosificadas, La AUC (0- t_{ultimo}) con dosis normalizada de SPP100 aumentó en la presencia de PSC833 por aproximadamente 70 veces, comparándose con el grupo de control exclusivamente dosificado con SPP100.

La descripción anterior describe completamente la invención, incluyendo sus modalidades preferidas. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas a conocer en la presente, están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los Ejemplos de la presente se deben interpretar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1:

Ensayo de ATPasa.

Se mide la efusión mediada por la MDR1 humana, la MRP1 humana, o la MRP2 humana, mediante la incubación de las vesículas de membrana purificadas en ausencia y en la presencia de un agente estimulante (Verapamil [40 μ M] para MDR1, NEM-GS [10 mM] para MRP1, y Probenecid [1 mM] para MRP2), con diferentes concentraciones de una sustancia de fármaco [0.046, 0.137, 0.41, 1.23, 3.7, 11.1, 33.3, y 100 μ M], en un regulador de transporte a un pH de 7.4 a 37°C.

Se preparará una solución de suministro 5 mM del agente terapéutico de interés, en un solvente orgánico común, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, etanol, metanol, y acetonitrilo, de tal manera que la adición de la solución de suministro o sus diluciones a la mezcla de
5 ensayo produzca las concentraciones finales anteriormente mencionadas, y el solvente orgánico utilizado sea el 2 por ciento del volumen total (volumen/volumen). Todas las soluciones utilizadas en este ensayo se mantendrán a un pH de 7.4.

Se utilizarán vesículas de membrana mantenidas a -80°C para los
10 experimentos de ATPasa. La efusión mediada por el transportador se puede determinar como se describe en la literatura (Sarkadi, B. Price, E. Boucher, R. Germann, U. y Scarborough, G., *J. Biol. Chem.* 1992, 267: 4854-4858). Dicho de una manera breve, la suspensión de membrana en la presencia o en ausencia de un fármaco de prueba, agente
15 estimulante, Na_3VO_4 60 mM, y Glutathione 2 mM (solamente para los transportadores MRP1 y MRP2), se pasa por pipeta a una placa de 96 pozos, y se transfiere a 37°C durante 5 mins para la preincubación. La reacción de ATPasa se inicia mediante la adición de una solución de Mg-ATP 25 mM y la incubación subsecuente a 37°C (20 mins para
20 MDR1, 60 mins para MRP1, y 30 mins para MRP2). Después, se detiene la reacción de ATPasa mediante la adición de SDS (al 5 por ciento) a cada incubación. Después de la adición del reactivo de detección colorimétrica de molibdato de amonio/acetato de zinc, la placa se incuba durante 25 mins adicionales a 37°C.

25 Después de la incubación, se mide la OD a 730 nm. Utilizando una

curva estándar de fosfato previamente determinada, se puede calcular el fosfato inorgánico liberado [nmol/pozo]. Los valores OD se presentarán como promedios $\pm$ desviaciones estándares de los experimentos realizados. (n = 2). Todos los análisis estadísticos se llevan a cabo
5 utilizando Microsoft EXCEL 5.0c.

Con el fin de calcular la denominada actividad de ATPasa del transportador específico (sensible a Na_3VO_4) para cada fármaco y concentración de fármaco ensayado, los valores de fosfato inorgánico (Pi) determinados en la presencia de Na_3VO_4 se tienen que sustraer de
10 los valores de fosfato inorgánico medidos sin Na_3VO_4 . La actividad del transportador sensible a Na_3VO_4 en términos de fosfato inorgánico liberado/miligramo de proteína de membrana/ min, se puede determinar dividiendo los números entre la cantidad de proteína de membrana agregada a cada pozo, y el tiempo de incubación en mins (Figura 1).

15 **Ejemplo 2:**

Ensayo de células Caco-2.

Se utilizan monocapas celulares Caco-2 sobre filtros de PET durante 21 a 25 días, para los experimentos de transporte. El flujo de los compuestos a través de las monocapas celulares Caco-2 cultivadas
20 sobre filtros de PET, así como a través de los filtros de PET solos sin células Caco-2, se determina como sigue: Antes del experimento de transporte, el medio de cultivo en el compartimiento de aceptor (0.2 ml para el lado apical y 1.0 ml para los lados basolaterales) es reemplazado con solución aceptora (HBSS, cuando sea pertinente
25 conteniendo el inhibidor de interés) previamente incubada a 37°C. Para

Iniciar el experimento, el medio en el compartimiento de donador (0.35 ml para el lado apical y 1.15 ml para los lados basolaterales) es reemplazado con solución donadora (compuesto en HBSS, cuando sea pertinente conteniendo el inhibidor de interés) previamente incubada a 37°C. Se eliminan alícuotas de 150 microlitros del lado donador y receptor después de aproximadamente 1 y 120 mins. Los experimentos de transporte en ambas direcciones apical a basolateral y basolateral a apical, se llevan a cabo por triplicado a 37°C en una incubadora sin agitación.

Lo adecuado de las células Caco-2 para los experimentos de transporte se examina midiendo la permeabilidad de [³H]-manitol a $\leq 0.1 \mu\text{M}$ y [³H]-propranolol a $\leq 0.1 \mu\text{M}$ desde los lados apical a basolateral durante 120 mins en un total de 6 monocapas celulares representativas (3 para cada compuesto) dentro del mismo lote de células.

Las muestras radioactivas se analizan mediante conteo de cintilación de líquidos. Todas las demás muestras no radiomarcadas se mantienen congeladas a -20°C hasta el análisis mediante cromatografía de líquidos / espectrometría de masas en fila (LC-MS/MS).

Los valores de transporte de los compuestos probados se determinan empleando la siguiente ecuación (Artursson y colaboradores, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 175: 880-885, 1991):

$$P_{app} = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot A \cdot C_0}$$

en donde P_{app} (cm/min) es el coeficiente de permeabilidad aparente, ΔQ es la cantidad del compuesto que se encuentra en el compartimiento de

aceptor en el tiempo t , Δt (min) es el período de tiempo de incubación, C_0 ($\mu\text{g/ml}$) es la concentración inicial del compuesto en el compartimiento del donador, y A (cm^2) es el área superficial de la membrana.

5 Para las muestras marcadas, el límite de cuantificación (LOQ) se toma como el valor de concentración de muestra más bajo obtenido a partir de la escala radioactiva, que es significativamente más alto que el valor de control medido, y para el cual el error estándar de la medición es menor que el 20 por ciento. Bajo las condiciones de este estudio, el
10 límite de cuantificación de la radioactividad absoluta es de 2 dpm para SPP100 marcado con [^{14}C], correspondiente a 12 nmol/l.

Los valores P_{app} se presentan como promedios $\pm$ desviaciones estándares de los experimentos de transporte realizados ($n = 3$). El significado estadístico en las diferencias entre cualesquiera dos
15 conjuntos de datos dados, se examina mediante la prueba- t . El nivel de probabilidad para la asignación de significado de la diferencia es $p < 0.025$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando Microsoft EXCEL 5.0c.

Para la concentración de 1 μM de SPP100 dentro de un período de
20 tiempo de 120 mins, es detectable un transporte apical a basolateral de aproximadamente $0.2 \cdot 10^{-5}$ cm/min. Por otra parte, el transporte basolateral a apical ocurrió con un valor de permeabilidad de aproximadamente $10 \cdot 10^{-5}$ cm/min, el cual es significativamente más alto que el transporte apical a basolateral.

25 Para la concentración de 1, 5, 10, y 50 μM de SPP100, se observa

LB

un aumento gradual del transporte apical a basolateral, aproximándose a un valor de permeabilidad en planicie de aproximadamente $7 \cdot 10^{-8}$ cm/min a $10 \mu\text{M}$. Por otra parte, el transporte basolateral a apical no cambia de una manera significativa con concentraciones crecientes.

5 Los valores de recuperación para el transporte por Caco-2 de SPP100 (1, 5, 10, y $50 \mu\text{M}$) son en general muy altos (<100 por ciento), indicando que SPP100 no se enlaza con el soporte del filtro o con el medio ambiente de incubación plástico.

10 El flujo apical a basolateral para el marcador paracelular Manitol y el marcador transcelular Propranolol, siempre está debajo de los valores P_{app} umbrales de $3 \cdot 10^{-5}$ cm/min, y de $90 \cdot 10^{-5}$ cm/min, respectivamente. Las permeabilidades del filtro de apical a basolateral determinadas en general son más altas que los datos de permeabilidad de Caco-2 correspondientes, indicando que la difusión del filtro no es el paso

15 limitante de velocidad para el transporte de Caco-2 (Figuras 2 y 3).

Ejemplo 3:

Experimento de rata canulada en el conducto biliar *in situ*.

El siguiente estudio se puede emplear para elucidar la involucración de MDR1 y/o MRP2 en la excreción biliar de SPP100 en la

20 rata. Por consiguiente, se evalúa la eliminación biliar de SPP100 en ratas machos anestesiadas y canuladas en el conducto biliar durante una infusión intravenosa constante de hemifumarato de SPP100 marcado con [^{14}C] antes y después de la administración de PSC833 (un inhibidor conocido de MDR1 y MRP2) o Probenecid (un inhibidor

25 selectivo conocido de MRP2).

Los animales que se pueden utilizar son, por ejemplo, ratas HAN:WIST albinas machos, con 4 a 5 animales en cada grupo de tratamiento.

5 El hemifumarato de SPP100 marcado con [^{14}C] se administra en una solución de cloruro de sodio al 0.9 por ciento, y el PSC833 y Probenecid en una mezcla de etanol/ polietilenglicol 200/solución de glucosa al 5 por ciento, en una proporción de 1/3/1.

10 En todos los grupos de tratamiento, se alcanza una concentración constante del compuesto progenitor en plasma mediante inyección intravenosa de bolo (2 ml/kg) de solución de bolo de hemifumarato de SPP100 marcado con [^{14}C] (0.015 ml de base/ml) con infusión intravenosa subsecuente (6.67 ml/hora/ kg) de solución de infusión de hemifumarato de SPP100 marcado con [^{14}C] (0.022 ml de base/ ml).

15 Después de dos horas, se lleva a cabo la administración del bolo intravenoso de los siguientes compuestos:

- grupo de tratamiento 1: una mezcla de 1/3/1 de etanol/polietilenglicol 200/solución de glucosa al 5 por ciento (5 ml/kg; vehículo);
- grupo de tratamiento 2: PSC833 con una dosis de 10 ml/kg;
- 20 y
- grupo de tratamiento 3: Probenecid con una dosis de 50 ml/kg.

25 Para todos los grupos de tratamiento, se recolectan muestras de sangre a las 0.5, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3 horas después del tratamiento, e inmediatamente se procesa la sangre a plasma. Se

recolecta la bilis durante el marco de tiempo de 1 a 3 horas a intervalos de 20 mins.

Método de detección:

- Para la radioactividad total en todas las muestras: LSC; LOQ de 3.4 microgramos/litro para plasma y bilis; y
- para la detección del patrón de metabolitos en las reservas seleccionadas de muestras: HPLC con detección de radioactividad.

En seguida de la administración intravenosa del vehículo (etanol/polietilenglicol 200/ solución de glucosa al 5 por ciento), no se detecta efecto alguno sobre la concentración de ^{14}C en plasma ni sobre la eliminación biliar de los compuestos marcados con [^{14}C] durante la infusión constante de hemifumarato de SPP100 marcado con [^{14}C] en las ratas canuladas en el conducto biliar.

En seguida de la administración de PSC833, la concentración de ^{14}C muestra una tendencia hacia un aumento dependiente del tiempo en plasma, y una reducción significativa en la bilis. La eliminación biliar resultante de los compuestos marcados con [^{14}C] suma aproximadamente el 7 por ciento del valor obtenido antes de la administración de PSC833.

En seguida de la administración de Probenecid, no se observa efecto alguno sobre las concentraciones en plasma de los compuestos marcados con [^{14}C] en las ratas canuladas en el conducto biliar. Sin embargo, el Probenecid conduce a un aumento en el flujo biliar (el valor después de la administración es aproximadamente el 65 por ciento más alto que el valor antes de la administración), y a una reducción de la

concentración de [^{14}C] en la bilis (el valor es aproximadamente el 40 por ciento más bajo que el valor antes de la administración). No obstante, la eliminación biliar es similar en ambos intervalos de tiempo (antes y después de la administración de Probenecid).

5 A partir de estos resultados (Figura 4), se puede concluir que MDR1 parece tener un papel importante en la eliminación biliar de SPP100 y compuestos relacionados con SPP100. Adicionalmente, MRP2 parece no estar involucrada en la excreción biliar de SPP100 y compuestos relacionados con SPP100.

10 **Ejemplo 4:**

Experimento de biodisponibilidad *in vivo*.

Se puede emplear el siguiente estudio para investigar la biodisponibilidad oral relativa de SPP100 en ratas machos en seguida de una sola administración oral de hemifumarato de SPP100 con o sin co-
15 administración oral de PSC833. Con el fin de elucidar una dependencia en la dosis del PSC833 co-administrado, se dan diferentes dosis de PSC833 (0, 5, 12.5, 25, y 50 mg/kg) en una dosis definida de hemifumarato de SPP100 (6 mg de base libre/kg).

Los animales que se pueden utilizar son, por ejemplo, ratas
20 HAN:WIST albinas machos, con 5 animales en cada grupo de tratamiento.

Se administra hemifumarato de SPP100 en una solución de cloruro de sodio al 0.9 por ciento, y PSC833 en una mezcla de etanol/polietilenglicol 200/solución de glucosa al 5 por ciento, en la
25 proporción de 1/3/1 (vehículo).

Primero, se administra el vehículo (5 ml/kg), y segundo, se administra el hemifumarato de SPP100 (2 ml/kg) a las ratas mediante intubación (diferencia de tiempo: 2 a 3 mins). Todas las ratas reciben hemifumarato de SPP100 con una dosis de 6 ml de base libre/kg. Se administran las siguientes dosis de PSC833:

- grupos de tratamiento 1 y 6: una mezcla de 1/3/1 de etanol/polietilenglicol 200/solución de glucosa al 5 por ciento (5 ml/kg; vehículo);
- grupo de tratamiento 2: 50 ml/kg de PSC833;
- grupo de tratamiento 3: 25 ml/kg de PSC833;
- grupo de tratamiento 4: 12.5 ml/kg de PSC833; y
- grupo de tratamiento 5: 5 ml/kg de PSC833.

Se recolectan muestras de sangre sublingualmente a las 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, y 48 horas después de la administración. Se utiliza el plasma para el análisis bioquímico.

Métodos analíticos:

HPLC-MS/MS utilizando APCI en modo positivo de SRM para SPP100, el límite de cuantificación más bajo en plasma está en el intervalo de 0.6 ng/ml a 0.7 ng/ml.

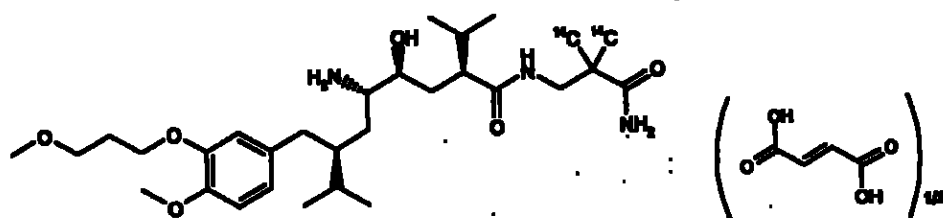
± En ratas oralmente dosificadas con hemifumarato de SPP100 (6 ml de base/kg) y vehículo, SPP100 solamente se detecta en plasma hasta 2 horas después de la dosificación. C_{max} se suma hasta aproximadamente 24.8 ± 27 ng/ml, y se alcanza t_{max} a las 0.44 ± 0.1 horas después de la dosificación. El valor de AUC (0- t_{ultimo}) con dosis normalizada es de 2.38 ± 3.4 [(ng*h/ml)/(ml/kg)].

En ratas oralmente dosificadas con hemifumarato de SPP100 (8 ml de base/kg) y PSC833 (5, 12.5, 25, y 50 ml/dosis), SPP100 se detecta en plasma hasta 24 ó 48 horas después de la dosificación. Comparándose con las ratas que reciben el vehículo, C_{max} aumenta hasta valores de 35.7 ± 18 , 115 ± 93 , 81.4 ± 19 , y 26.7 ± 18 ng/ml, y t_{max} hasta valores de 4.8 ± 1.8 , 4.95 ± 4.2 , 15.2 ± 18 , y 3.06 ± 1.9 horas para dosis de PSC833 de 5, 12.5, 25, y 50 ml/kg, respectivamente. Los valores de AUC (0- t_{ultimo}) con dosis normalizada son aproximadamente 23, 69, 76, y 17 veces más altos que en el grupo de vehículo para las dosis de PSC833 co-administradas de 5, 12.5, 25, y 50 ml/kg, respectivamente. No se pudo dar una razón para el valor f_{rel} bajo relativo para la dosis de PSC833 de 50 ml/kg, comparándose con la dosis de 25 ml/kg (Figura 5).

A partir de estos resultados, se puede concluir que cuando menos una o ambas proteínas transportadoras de efusión ABC, MDR1 y MRP2, parecen tener un papel importante en la extensión de la exposición sistémica de SPP100 después de su administración oral.

Ejemplo 5:

$[^{14}C]$ -(2-carbamoyl-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S, 5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico, $[^{14}C]$ -SPP100, hemifumarato.



74

A. Metil-éster del ácido ciano-[^{14}C]-dimetil-acético.

En una ampollita se coloca una solución de metóxido de sodio (119 ml, 2.2 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente. Se agrega cianoacetato de metilo (99 ml, 1.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agita
5 durante unos cuantos minutos a temperatura ambiente, y luego se congela a -192°C bajo nitrógeno, y se transfiere al vacío yoduro de metilo marcado con [^{14}C] (3.7 GBq a 2.04 GBq/mmol, 1.82 mmol, disponible en Amersham Biosciences), a la mezcla de reacción. La ampollita se sella al vacío, y se deja calentar lentamente a temperatura
10 ambiente durante un período de 1 hora. La ampollita se vibra a 50°C durante 16 horas. Luego la ampollita se vuelve a congelar a -192°C, y el solvente volátil y el [^{14}C]-yoduro de metilo se eliminan mediante liofilización. Luego se analiza el metil-éster del ácido ciano-[^{14}C]-dimetil-acético mediante cromatografía de gases, para asegurar que se forme
15 un subproducto mono-metilado al <0.2 por ciento. Entonces se utiliza el material para el siguiente paso sin mayor purificación.

B. 2-ciano-2,2-[^{14}C]-dimetil-acetamida.

Se burbujea gas de amoníaco en un matraz que contiene metanol seco durante 30 min a temperatura ambiente, o hasta que la molaridad sea de 5 M o mayor. Se agrega el compuesto del título A crudo, metil-
20 éster del ácido ciano-[^{14}C]-dimetil-acético, al NH_3 5.5 M en MeOH recién preparado (3 ml, 16.5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual, todo el material de inicio se convierte al producto de nitrilo, como es
25 evidenciado por el análisis de cromatografía de gases, de acuerdo con

75

el siguiente método: 10 min a 70°C, luego incrementando la temperatura por 10°C/min hasta 200°C, luego quedándose a 200°C durante 10 minutos. En seguida de que se termina la reacción, se elimina el solvente mediante liofilización, y el producto se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol al 10 por ciento), para dar 2.813 GBq de la 2-ciano-2,2-[¹⁴C]-dimetil-acetamida.

C. 3-amino-2,2-[¹⁴C]-dimetil-propionamida.

Al compuesto del título B recién purificado, 2-ciano-2,2-[¹⁴C]-dimetil-acetamida (2.813 GBq, 77 ml, 0.69 mmol), se le agrega una solución 5.5 M de NH₃ recién preparada en MeOH a temperatura ambiente, seguida por Rh al 5 por ciento/Al₂O₃ (33 ml). La reacción se agita a 55°C durante hasta 5 horas, y se monitorea mediante cromatografía de gases cada hora, hasta que todo el material de inicio se convierte en producto. Método de cromatografía de gases: 1 min a 80°C, luego se incrementa por 20°C/min hasta 240°C, seguido por 1 min a 240°C. En seguida de que se termina la reacción, la mezcla se filtra a través de Celite (Hyflo), el solvente se elimina sobre un evaporador giratorio, y el producto se purifica mediante cromatografía por evaporación (CH₂Cl₂/MeOH al 2 por ciento/ NH₃ → CH₂Cl₂/ MeOH al 10 por ciento / NH₃), para dar 2.7 GBq de 3-amino-[¹⁴C]-2,2-dimetil-propionamida como un sólido blanco. Este producto se puede almacenar como un sólido durante periodos de más de 1 semana. Para un almacenamiento a largo plazo, la 3-amino-2,2-[¹⁴C]-dimetil-propionamida se puede disolver en EtOH / tolueno al 20 por ciento a -80°C en una

concentración no mayor de 50 MBq/ml.

D. $[^{14}\text{C}]$ -(2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide del ácido (2S,4S,6S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid, $[^{14}\text{C}]$ -SPP100, hemifumarate.

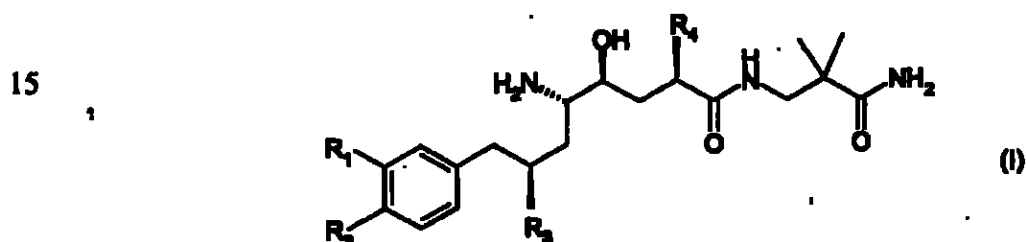
- 5 El compuesto de título C, 3-amino-2,2- $[^{14}\text{C}]$ -dimethyl-propionamide, se puede emplear para la preparación del compuesto del título D, hemifumarate marcado con $[^{14}\text{C}]$, de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamérica Número 6,730,798.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, cuyo método comprende co-administrar a un mamífero que
5 necesite el tratamiento, una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de efusión, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde
10 el inhibidor de proteínas de efusión es un inhibidor de MDR1.

3. Un método de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:



20 en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un método de conformidad con la reivindicación 3, en donde
25 el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es un

compuesto de fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

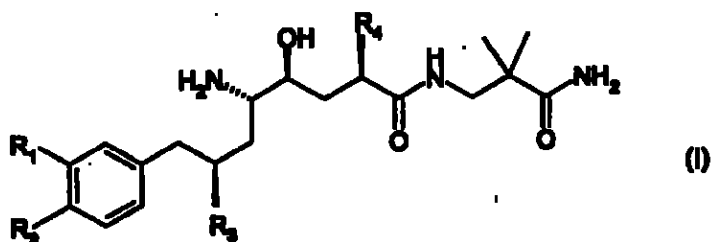
5. Un método de conformidad con la reivindicación 4, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es hemifumarato de (2-carbamoyl-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico.

6. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el inhibidor de MDR1 es PSC833.

7. Un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, que comprende co-administrar, a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de efusión, en donde el inhibidor de proteínas de efusión es PSC833.

8. Un método de conformidad con la reivindicación 7, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un método de conformidad con la reivindicación 8, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:



79

en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R_3 y R_4 son Independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un método de conformidad con la reivindicación 9, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco es un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo.

11. Un método de conformidad con la reivindicación 10, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-
15 propoxi)-bencil]-8-metil-nonanolco.

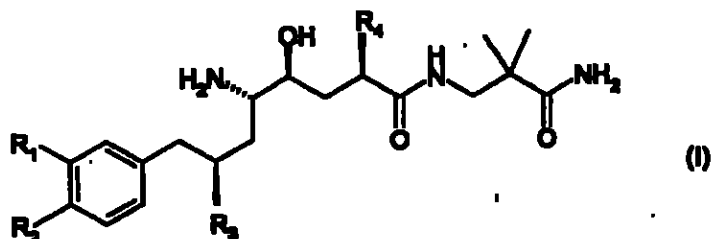
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de renina en combinación con un inhibidor de proteínas de efusión, el inhibidor de proteínas de efusión está presente en una cantidad tal que, en seguida de la administración,
20 se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina por cuando menos el 5 por ciento, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, en donde el inhibidor de proteínas de efusión es un
25

Inhibidor de MDR1.

14. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12 ó 13, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:

5



10 en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 16. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanolco.

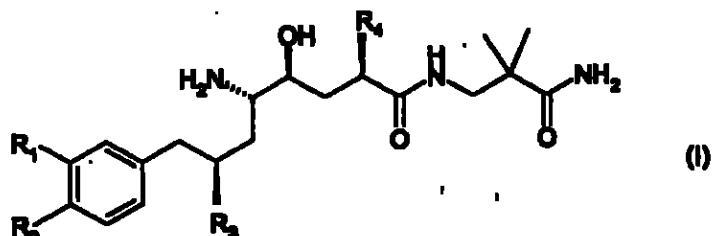
25 17. Una composición farmacéutica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 16, en donde el inhibidor de MDR1 es PSC833.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de renina en combinación con un inhibidor de proteínas de efusión, el inhibidor de proteínas de efusión está presente en una cantidad tal que, en seguida de la administración, se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina por cuando menos el 5 por ciento, donde el inhibidor de proteínas de efusión es PSC833.

19. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, en donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:



en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o

gl

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

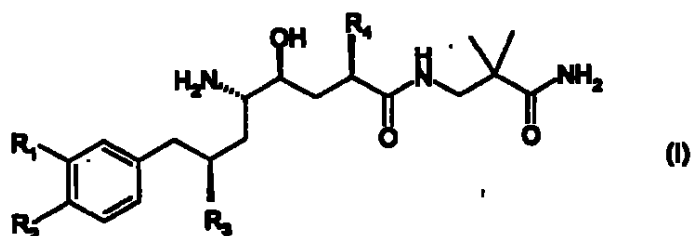
21. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco es un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico.

23. Un uso de un inhibidor de proteínas de efusión para la fabricación de un medicamento para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un uso de conformidad con la reivindicación 23, en donde el inhibidor de proteínas de efusión es un inhibidor de MDR1.

25. Un uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24, en donde en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:



en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4

átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 26. Un uso de conformidad con la reivindicación 25, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco es un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 27. Un uso de conformidad con la reivindicación 26, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanolco.

15 28. Un uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde el inhibidor de MDR1 es PSC833.

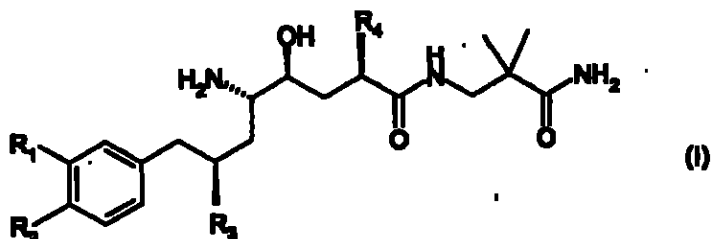
20 29. Un uso de un inhibidor de proteínas de efusión para la fabricación de un medicamento para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el inhibidor de proteínas de efusión es PSC833.

30. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanolco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 31. Un método de conformidad con la reivindicación 30, en

donde en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-
alcanoico tiene la fórmula:

5



en donde R_1 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono; y R_2 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R_3 y R_4 son
independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Un método de conformidad con la reivindicación 31, en
donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico
15 es un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 es 3-metoxipropoxi; R_2 es
metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo.

33. Un método de conformidad con la reivindicación 32, en
donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico
20 es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido
(2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-
propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico.

85

RESUMEN

La presente invención proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de un inhibidor de renina, de preferencia de un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, cuyo método comprende co-administrar a un mamífero, en especial a un ser humano, que necesite el tratamiento, una combinación de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de proteínas de efusión.

86

1/5

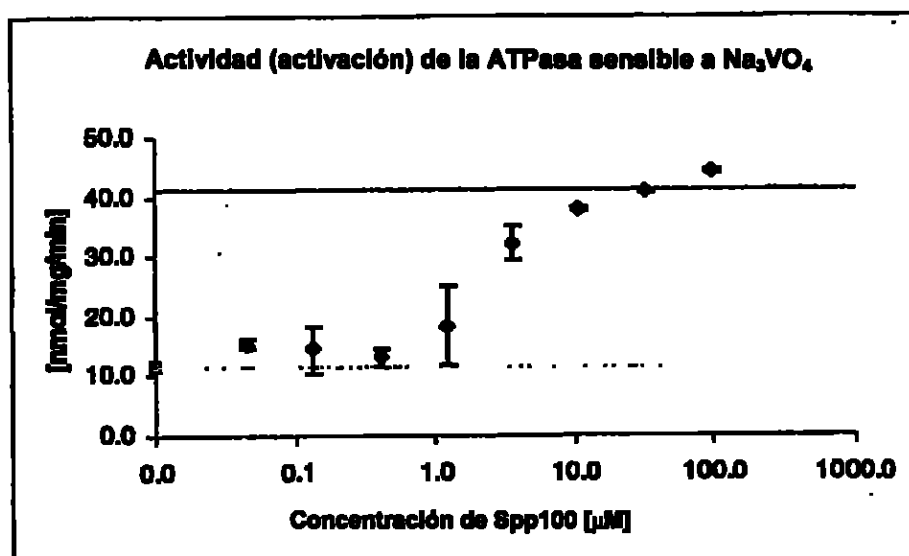


Fig. 1

87

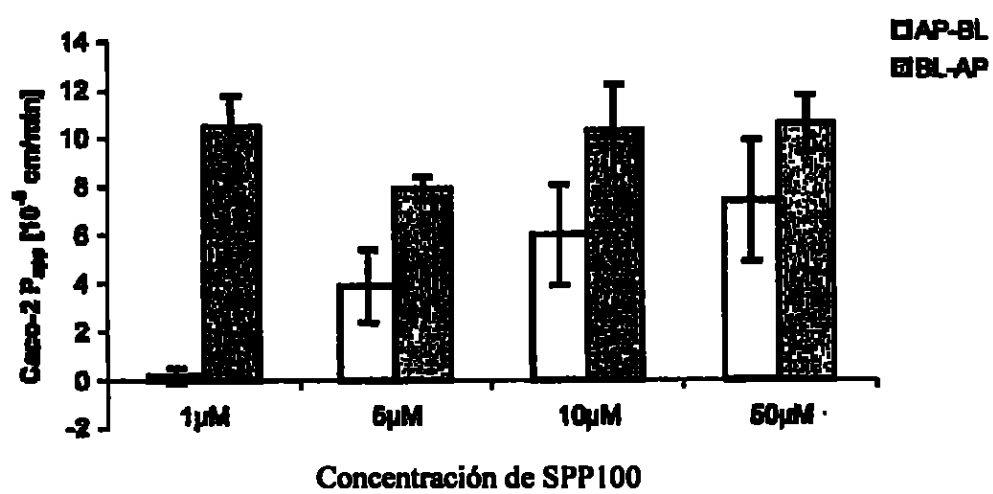


Fig. 2

33

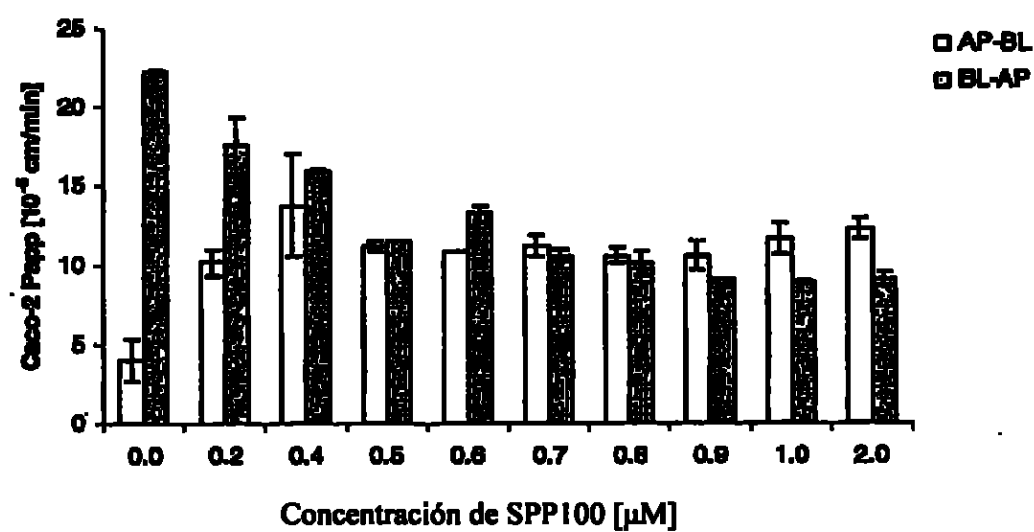


Fig. 3

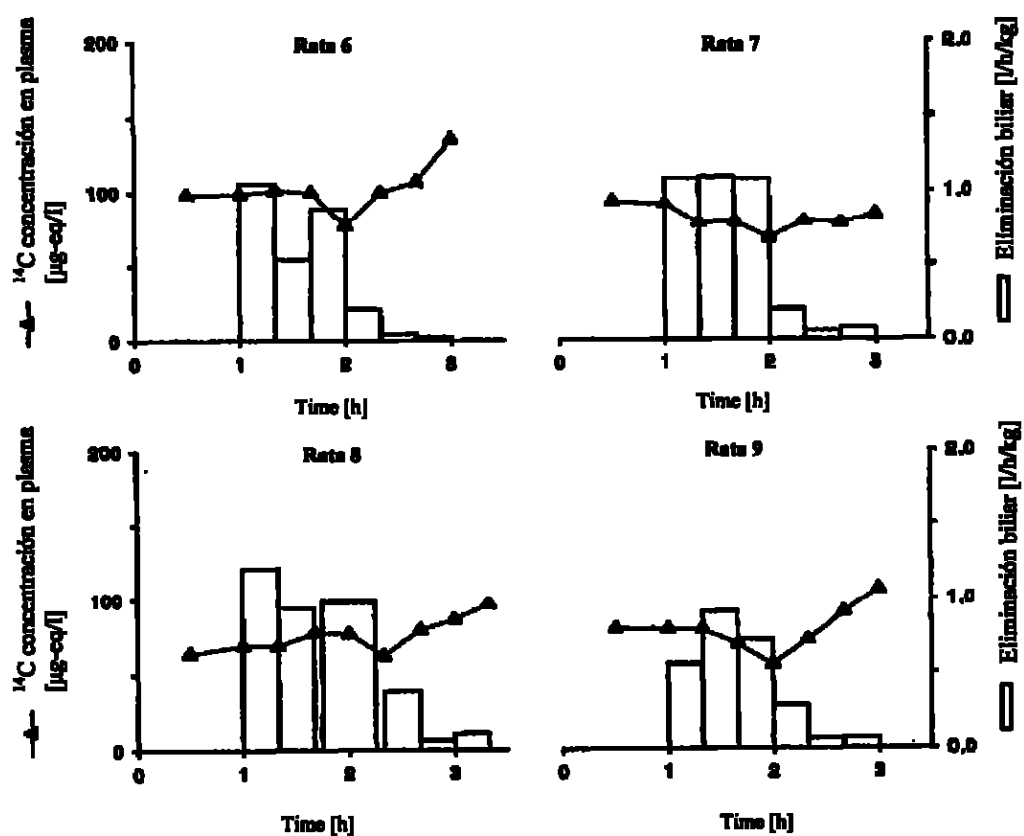


Fig. 4

90

5/5

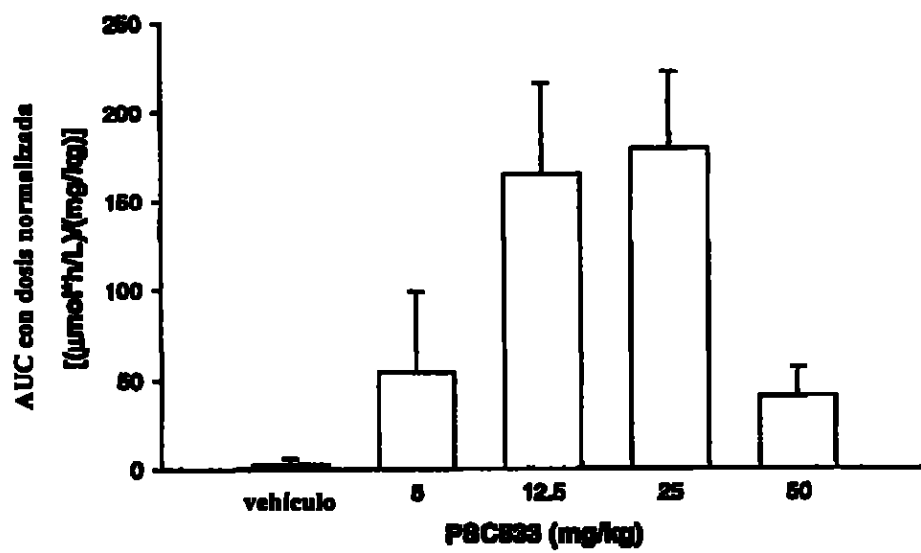


Fig. 5

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

91

Applicant's or agent's file reference PCA-33881AUSN	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEAA16	
International application No. PCT/EP2005/008369	International filing date (day/month/year) 02.08.2005	Priority date (day/month/year) 03.08.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/165 A61K38/13 A61P9/00 A61P9/12		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 8 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 28.12.2005	Date of completion of this report 29.09.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Friederich, Martin Telephone No. +49 89 2399-7860 	

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 filed with telefax on 28.12.2005

Drawings, Sheets

15-55 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/008369

9308

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-11 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-11 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

99

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-33
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-33
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	12-33
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. Vi Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1-11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2005/089731 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FELDMAN DAVID LOUIS [US];) 29 September 2005 (2005-09-29)**
- D2: BITTNER BEATE ET AL: "Preformulation approaches to improve the oral bioavailability of two novel piperidine renin inhibitors in dog." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG. 2002, vol. 52, no. 8, 2002, pages 593-599, XP001207566 ISSN: 0004-4172**

Assuming a valid priority of the present application, the E-document D1 cited in the International search report is not dealt with during the PCT-procedure.

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International search report.

Art. 33(2) The present application meets the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-33 appears to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

None of the prior art documents discloses a composition comprising an efflux inhibitor and a renin inhibitor for the improvement of the oral bioavailability of the renin inhibitor.

Art. 33(3) The subject-matter of claims 1-33 is considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as how to improve oral bioavailability of a renin inhibitor.

D2 discusses the limited oral bioavailability of renin inhibitors and concludes that intestinal transporters as p-glycoprotein could be one of the reasons.

However D2 does neither specify the efflux inhibitors nor provides a concrete example.

In the examples of the present application the transport of a renin inhibitor and the inhibition of the transport by using a MDR1 inhibitor has been shown as well as the influence on blood plasma levels (see the examples and figures of the present application).

The subject-matter of claims 1-33 is therefore considered to involve an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.

Art. 33(4) The subject-matter of claims 12-33 is considered to be industrially applicable in the sense of Art. 33(4) PCT.

For the assessment of the present claims 1-11 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the

use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new
medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2005/089731	29.09.2005	16.03.2005	17.03.2004

98

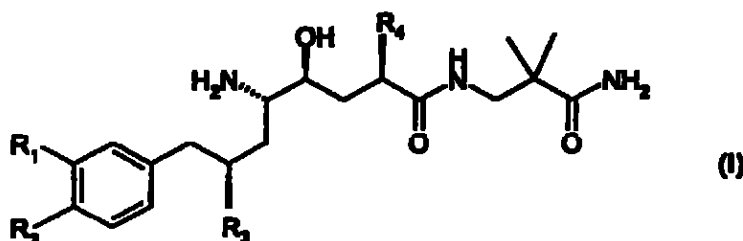
PCT Patent Application No.: PCT/EP2005/008369

Applicant: Novartis AG

Date: 21.12.2005

New claims 1 to 33

1. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A method according to Claim 1, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.
3. A method according to Claim 1 or 2, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

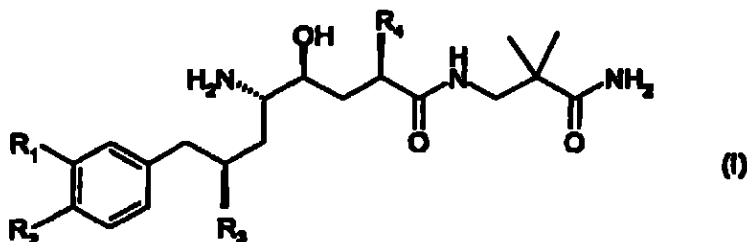
4. A method according to Claim 3, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A method according to Claim 4, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.
6. A method according to any of Claims 2 to 5, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

99

7. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

8. A method according to Claim 7, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to Claim 8, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A method according to Claim 9, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

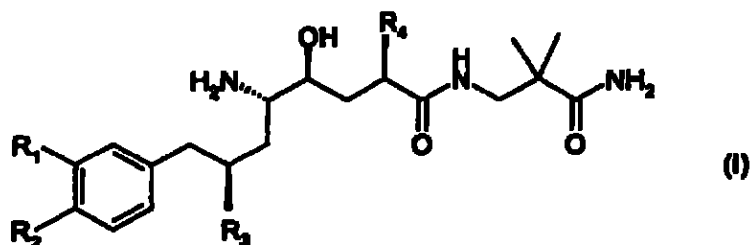
11. A method according to Claim 10, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition according to Claim 12, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

100

14. A pharmaceutical composition according to Claim 12 or 13, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition according to Claim 14, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

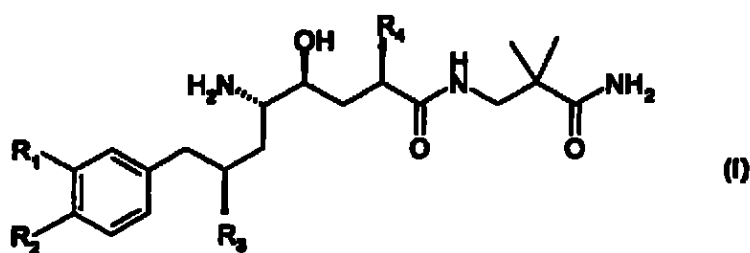
17. A pharmaceutical composition according to any of Claims 13 to 16, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

18. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

19. A pharmaceutical composition according to Claim 18, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A pharmaceutical composition method according to Claim 19, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula

101



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

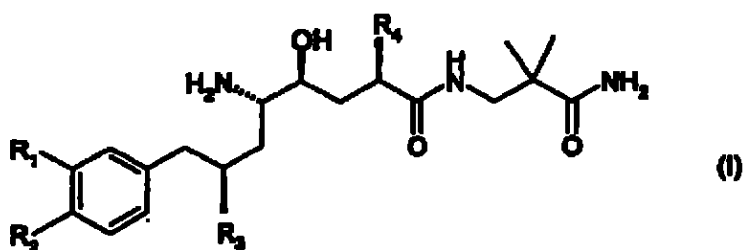
21. A pharmaceutical composition according to Claim 20, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition according to Claim 21, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

23. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A use according to Claim 23, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

25. A use according to Claim 23 or 24, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

102

26. A use according to Claim 25, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

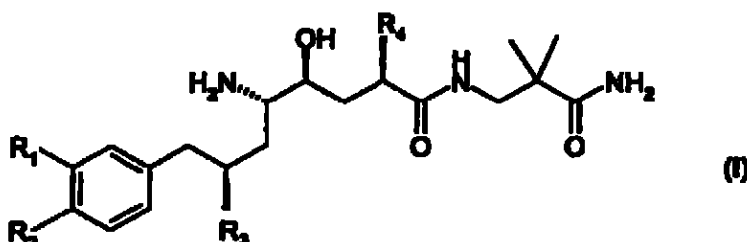
27. A use according to Claim 26, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

28. A use according to any of Claims 23 to 27, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

29. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

30. A method according to Claim 29, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A method according to Claim 30, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. A method according to Claim 31, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A method according to Claim 32, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-

- 8 -

methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide
hemifumarate.

103

104

WIPO
Organisation Mondiale
de la Propriete Intellectuelle
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genf 20

TELEFAX
From: +41 61 322 75 32
To: 0022 910 0610

Total pages: 8

December 21, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

**PCT Patent Application No.: PCT/EP2005/008369 – Our Case No. PC/4-33881A/USN
Amendments under Article 19 PCT**

Ladies and Gentlemen

In response to the International Search Report forwarded by the European Patent Office on October 24, 2005, amendments under Article 19 PCT are submitted herewith.

Attached are new claims 1 to 33 which are to replace claims 1 to 21 as originally filed.

New claim 1 is a combination of original claims 1 and 3.

New claims 2 to 6 correspond to original claims 2 and 4 to 7.

New claim 7 is a combination of original claims 1 and 7.

New claims 8 to 11 correspond to new claims 3 to 6.

New claim 12 is a combination of original claims 8 and 10.

New claims 13 to 17 correspond to original claims 9 and 11 to 14.

New claim 18 is a combination of original claims 8 and 14.

New claims 19 to 22 correspond to original claims 10 to 13.

New claim 23 is a combination of original claims 15 and 17.

New claims 24 to 28 correspond to original claims 16 and 18 to 21.

New claim 29 is a combination of original claims 15 and 21.

New claims 30 to 33 correspond to original claims 17 to 20.

The new claims are novel and based on an inventive step as already acknowledged by the International Searching Authority in the Written Opinion.

Yours very truly
In the name of Novartis AG

105



Dr. Anja Dietel
European Patent Attorney,
GA No. 36671

Enclosures: new claims 1 to 33

0

0

PCT Patent Application No.: PCT/EP2005/008369

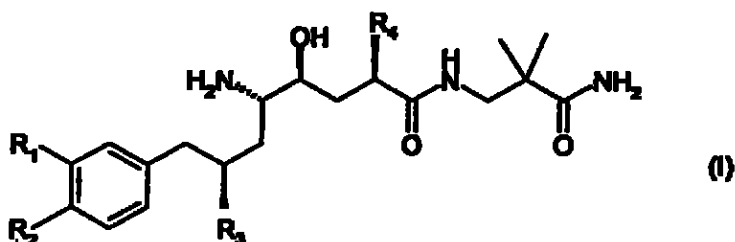
Applicant: Novartis AG

Date: 21.12.2005

106

New claims 1 to 33

1. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A method according to Claim 1, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.
3. A method according to Claim 1 or 2, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula



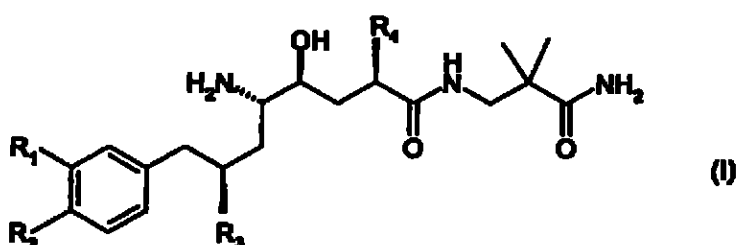
wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A method according to Claim 3, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A method according to Claim 4, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanolic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.
6. A method according to any of Claims 2 to 5, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

107
7. A method of improving the bioavailability of a renin inhibitor, which method comprises co-administering, to a mammal in need such treatment, a combination of a renin inhibitor and an efflux protein inhibitor, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

8. A method according to Claim 7, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A method according to Claim 8, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

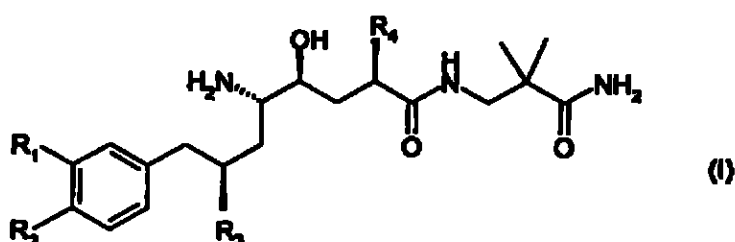
10. A method according to Claim 9, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A method according to Claim 10, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,6S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition according to Claim 12, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

14. A pharmaceutical composition according to Claim 12 or 13, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition according to Claim 14, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

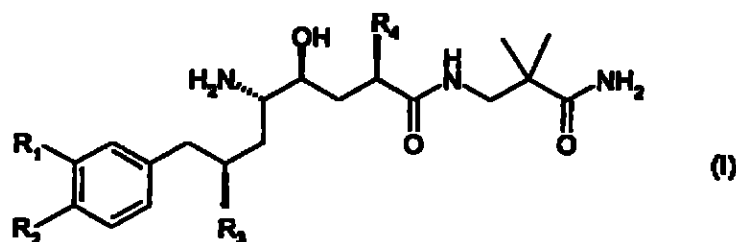
16. A pharmaceutical composition according to Claim 15, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanolic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

17. A pharmaceutical composition according to any of Claims 13 to 16, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

18. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a renin inhibitor in combination with an efflux protein inhibitor, said efflux protein inhibitor being present in an amount such that, following administration, the bioavailability of a renin inhibitor is improved by at least 5 %, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

19. A pharmaceutical composition according to Claim 18, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A pharmaceutical composition method according to Claim 19, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

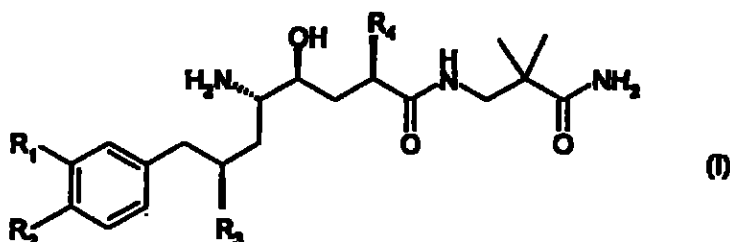
21. A pharmaceutical composition according to Claim 20, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition according to Claim 21, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanolic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

23. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A use according to Claim 23, wherein the efflux protein inhibitor is a MDR1 inhibitor.

25. A use according to Claim 23 or 24, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanolic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A use according to Claim 25, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

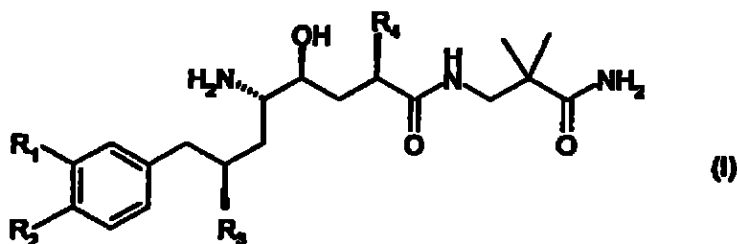
27. A use according to Claim 26, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide hemifumarate.

28. A use according to any of Claims 23 to 27, wherein the MDR1 inhibitor is PSC833.

29. A use of an efflux protein inhibitor for the manufacture of a medicament to improve the bioavailability of a renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the efflux protein inhibitor is PSC833.

30. A method according to Claim 29, wherein the renin inhibitor is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A method according to Claim 30, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative has the formula



wherein R_1 is C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; and R_3 and R_4 are independently branched C_{1-4} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. A method according to Claim 31, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is a compound of formula (I) wherein R_1 is 3-methoxypropoxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A method according to Claim 32, wherein the δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-

methoxy-propoxy)-benzyl]-8-methyl-nonanoic acid (2-carbamoyl-2-methyl-propyl)-amide
hemifumarate.

111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-009933- -00000-0000

Fec: 2007-02-01 18:31:51 Dep. 2020 NUECREACIONE:

Tra. 11 PATENTE/II

Eve: 379 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios: 111

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Abdul M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

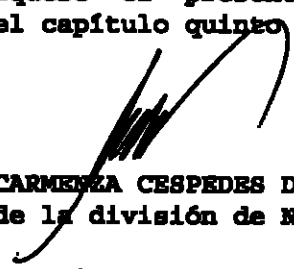
REFERENCIA	Radicación No.	7 9933
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008369
	Fecha inicio fase nacional	03/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	... 4644

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 ABR. 2007
adpa11