



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-35442

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANTIOTENSINA II PARA LA

PREVENCIÓN O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS

EN GATOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INTELHEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

99/

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 83

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Marcus STARK**
Brueder-Grimm-Strasse 43,
55218 Ingelheim,
Alemania }3. **Ingo LANG**
An der Selzer Muehle 40a,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Alemania2. **Ulrike SENT**Ernst Barlach Strasse 5,
65195 Wiesbaden,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/060531Fecha: 4 de octubre de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/040774 A3Fecha: 10 de abril de 2008

6

Título (54)**ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA LA PREVENCIÓN O
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS EN GATOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/041

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

6 de octubre de 2006

(31) Número de Solicitud

06121905.1

9

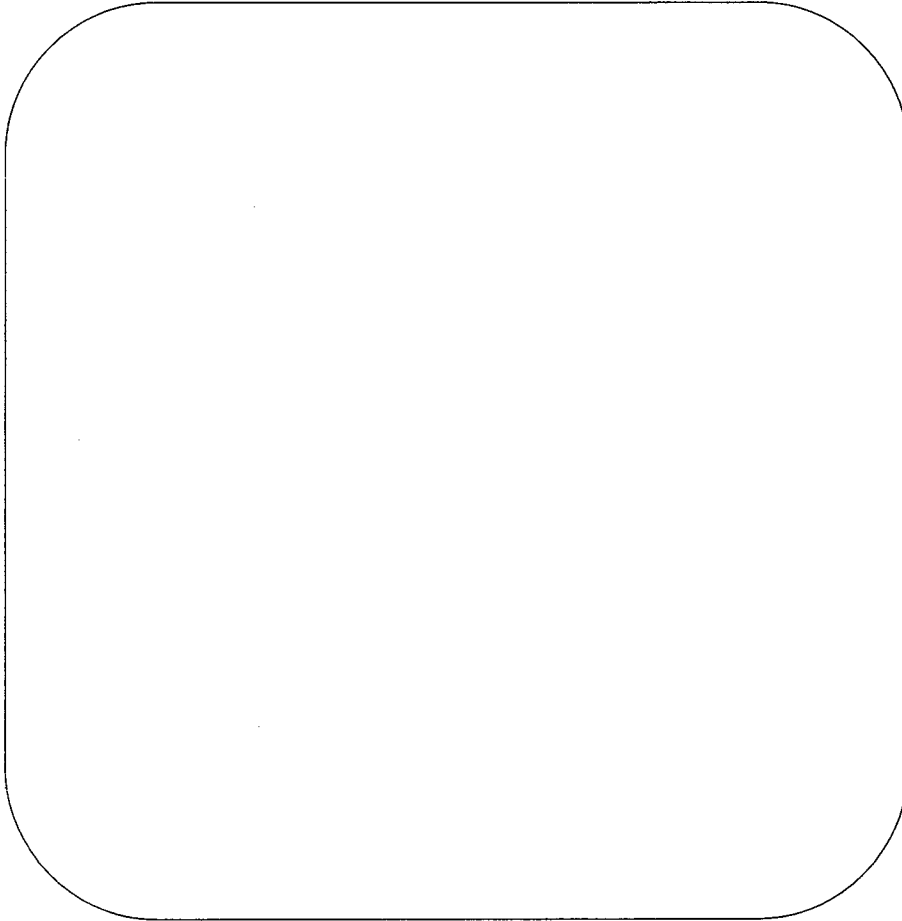
Comprobante de pago No.: 09-24,78309-24,70509-24,70609-24,707**Fecha:** 30 de marzo de 200930 de marzo de 200930 de marzo de 200930 de marzo de 2009

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$75.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/040774 A3

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 24 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor
Marcus STARK.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

4484
0569

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Federal Republic of Germany

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

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

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme, Gemüsearten und

ECNO NOTABA SECTA DEL CINCUNO 08/0001
ZUC HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCORIA CONGRE
die FOTOCORIA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
Defensivos, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
Handelsnamen und Embleme, Gemüsearten und
24 MAR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A la vuelta →

Weiter →

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen unlauteren Wettbewerbs, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüche verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen, Konzessionen, Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf-, verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtliche Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy August 2, 1996

Ingelheim am Rhein

in/en

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

ppa.

Unterschrift

Firma

Reinhold Fleschhut

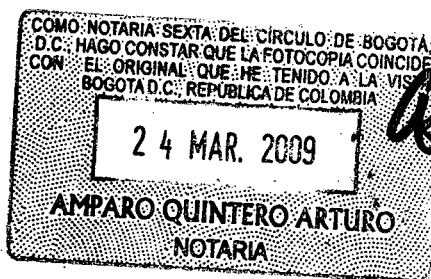
Dr. Dieter Laudien

Managing Director
LEGALIZACION

Director of Corporate Patent Department
BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



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

Umseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn (Dr.) Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.-Chemiker, wohnhaft
in 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in
55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

- mir vorgestellt durch die Sekretärin Frau Ingrid May, dienstansässig bei der Firma
Boehringer Ingelheim GmbH, die sich durch Vorlage ihres Führerscheines ausgewie-
sen hat -

beglaubige ich hiermit.

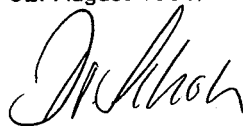
Aufgrund meiner heutigen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts
Bingen bescheinige ich hiermit:

Die Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein
wurde am 12. Juni 1978 im Handelsregister unter HR B 1491 eingetragen und die
Herren (Dr.) Reinhold Fleschhut und Dr. Dieter Laudien sind gemeinsam zur Vertre-
tung der Gesellschaft berechtigt.

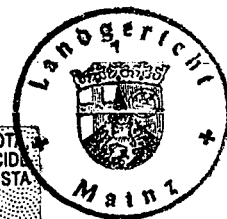
Weiter bescheinige ich, daß die Gesellschaft ihren Sitz in Ingelheim am Rhein hat.

Gegenstand des Unternehmens ist die Entwicklung, die Herstellung und der Ver-
trieb von veterinärmedizinischen Präparaten und anderen Produkten zur Gesunder-
haltung von Tieren.

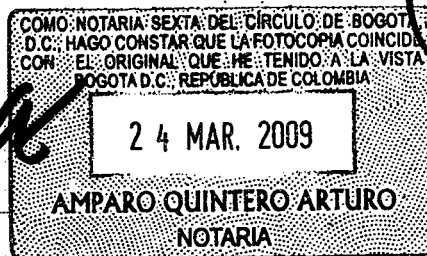
Ingelheim am Rhein, den 02. August 1996/hün



Notarassessor als amtlich bestellter Vertreter
des Notarassessors Dr. Peter Wirth als amtlich
bestelltem Notariatsverweser anstelle von
Notar Justizrat Prof. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

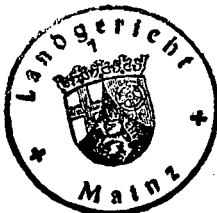


Kostenberechnung:

Gebühr für Legalis-
tion
(Wert: DM 1000,-)
JVKostO. v. 28.7.1957
BGBl. I S. 861
DM

Mainz, den 8. AUG. 1996

Amtsinspektor



Mainz, den neunten August neunzehn-
hundertsechundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH**

Nr. 131

El sucrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

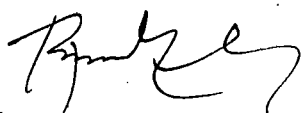
Que el señor(a) **Dr. HAS PAUL TÜTTENBERG**, quién autetica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Mainz.-----

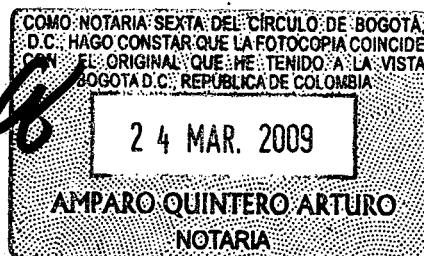
Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** está registrada en el Registro Mercantil del Juzgado Municipal 653 de Bingen / Rhein, bajo el **número HR B 1491** y que está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las Leyes de la República de Alemania.-----

Que el señor **Dr. DIETER LAUDIN** y el Señor **REINHOLD FLESCHHUT**, quién(es) firma(n) el presente documento tiene(n) facultad legal y suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.-----

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

Munich, a 23 de agosto de 1996


RICARDO MOSQUERA MESA
Cónsul General de Colombia



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.- **PAGADO**
Tasa Consular US \$ 1,00 = DM 1.60 = DM 169.60

BOGOTÁ INGENIERIA VETERINARIA
G.D.B.

0000 0484-801-004 2



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

1980 SET - 1981

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

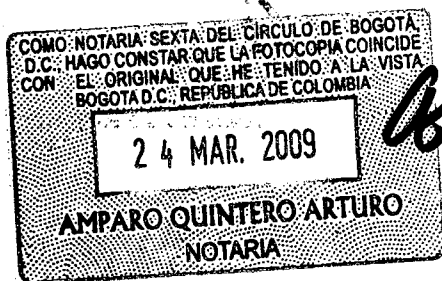
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

205408

CUYA FIRMA APARECE
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

EXTERIORES



ASUME
JEF. DE LEG. EXTER
T-5 10/12/10
LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 5446

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

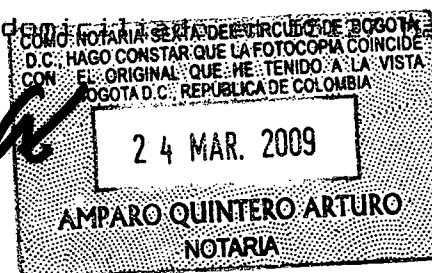
(A continuación de la representación y el poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, domiciliada en D-55216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

Legalización

Protocolo notarial No. 1656/96 V

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

1. Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.Chem. domiciliado en 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



8

-presentados por la secretaria señora Ingrid May, con domicilio comercial en la Boehringer Ingelheim GmbH, quien a su vez se identificó con su licencia de conducción-.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen:

Que la firma Boehringer Vetmedica Ingelheim GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, fue inscrita bajo el No. HR B 1491 el 12 de junio de 1978 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad. Además certifico que el domicilio de la sociedad es Ingelheim am Rhein.

El objeto social es el desarrollo, producción y venta de preparados médico-veterinarios y otros productos para la salud animal.

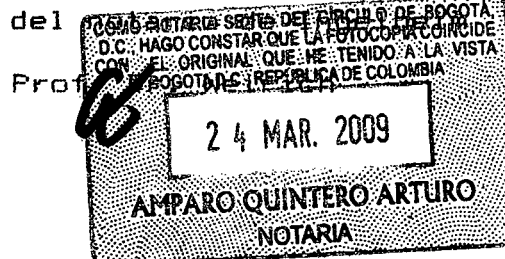
Ingelheim am Rhein, 2 de agosto de 1996/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim



9

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

910 E 1

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

Mainz, nueve de agosto de mil novecientos
noventa y seis

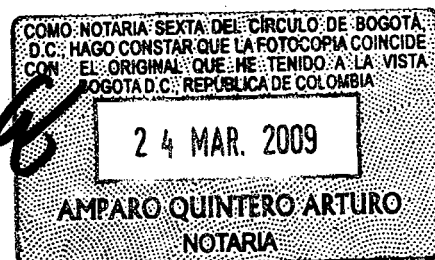
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector



10

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich (Certificación) bajo el No. 131 del 23 de agosto de 1996, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 205408 del 6 de septiembre de 1996.

Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 10 de septiembre de 1996.

LUZ AMPARO QUINTERO
TRADUCTORA E INTERPRETE
Resolución No. 5 de 1996

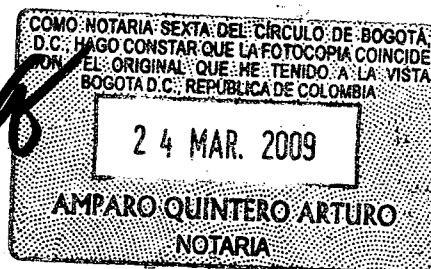
COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE _____

C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLQS)
EN ESTA NOTARIA..

16 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Las Devadas

208896

Dg Hernandez

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 SET 13 A 17 32

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COPIA FIDELITAR SECTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.O. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

24 MAR. 2009

AMPARO QUINTERO-ARTURO
NOTARIA

NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
EL NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850

CABLES CAVELEYES

TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-35

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO: (57) (1) 2120100

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Poder conferido el: 02-08-96

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

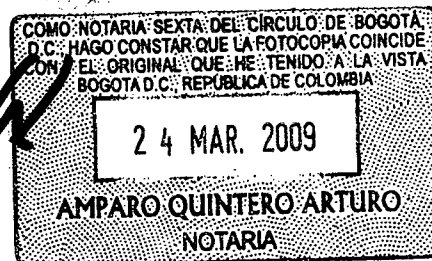
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

Ante Mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron personalmente,

[Signature]
[Signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

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

458019
2877924
77632 *7721924*

diciendo que en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido es cierto.
En consecuencia se hizo esta diligencia..

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

24 MAR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/040774 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/41 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/060531

(22) International Filing Date: 4 October 2007 (04.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

06121905.1 6 October 2006 (06.10.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
(DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STARK, Marcus**
[DE/DE]; Armenruhstr. 18, 65203 Wiesbaden (DE).
SENT, Ulrike [DE/DE]; Ernst Barlach Str. 5, 65195
Wiesbaden (DE). **LANG, Ingo** [DE/DE]; An der Selzer
Muehle 40a, 55218 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; Boehringer Ingelheim
GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(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, MT, 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).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
10 July 2008



WO 2008/040774 A3

(54) Title: ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS

(57) Abstract: The present invention relates to a method of prophylaxis or treatment of systemic diseases in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to a cat in need of such a treatment.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/040774 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/41 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/060531

(22) International Filing Date: 4 October 2007 (04.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06121905.1 6 October 2006 (06.10.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STARK, Marcus** [DE/DE]; Armenruhstr. 18, 65203 Wiesbaden (DE). **SENT, Ulrike** [DE/DE]; Ernst Barlach Str. 5, 65195 Wiesbaden (DE). **LANG, Ingo** [DE/DE]; An der Selzer Muehle 40a, 55218 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, MT, 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).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 2008/040774 A2

- (54) Title: ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS
- (57) Abstract: The present invention relates to a method of prophylaxis or treatment of systemic diseases in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to a cat in need of such a treatment.

19

- 1 -

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR
THE PREVENTION OR TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS

5 FIELD OF INVENTION:

The present invention relates to the field of veterinary medicine, especially to the prophylaxis or treatment of systemic diseases in cats. In particular, the present invention relates to a method of prophylaxis or treatment of systemic diseases in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective
10 amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to a cat in need of such a treatment.

BACKGROUND OF THE INVENTION:

The prevalence of renal disease is high in aged cats, whereas chronic renal failure is
15 considered the most important one. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) in cats is reported to reach up to 20% with 53% of cats were older than 7 years (*Lefebvre, Toutain 2004, J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265 – 281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006*). Survival in cats with mild to moderate azotemia and extrarenal clinical signs (IRIS stage 2 & 3) ranged from 1 to 3 years. Early management and
20 therapy is considered to successfully influence prognosis for CKD (*Wolf AM North Am. Vet Congress 2006*)

Chronic renal failure (CRF), at least in its final stage is, regardless of the underlying causes, characterized by irreversible structural lesions of the kidney. Thereby,
25 progressive irreversible lesions initially localized to one portion of the nephron (e.g. glomeruli, peritubular capillaries, tubules or interstitial tissue), are eventually responsible for the development of lesions in the remaining, but initially unaffected portions of nephrons due to their functional interdependencies. New nephrons cannot be formed to replace others irreversibly destroyed by disease . In a study of biopsy
30 findings in cats with primary renal azotemia, tubulointerstitial nephritis was observed in 70%, glomerulonephropathy occurred in 15%, lymphoma in 11% and amyloidosis was observed in 2% of the samples. CRF is recognized by reduced kidney function or the presence of kidney damage (*Polzin, Osborne, Ross 2005 in : Ettinger SJ,*

- 2 -

Feldman CE (eds.) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th, Vol 2. Chapter 260, 1756 -1785).

Angiotensin II plays an important part in pathophysiology, particularly as the most
5 potent agent for increasing blood pressure in humans. It is known that in addition to
its effect of raising blood pressure Angiotensin II also has growth-promoting effects
which contribute to left ventricular hypertrophy, vascular thickening, atherosclerosis,
renal failure and stroke. In small animals, inhibition of the effects of Angiotensin II, via
either ACE inhibitors have been shown to exhibit renoprotective effects through their
10 simultaneous capacity to decrease blood pressure and control proteinuria.

Current therapy aims to delay the progression of the disease in cats by improving
renal function, especially glomerular function by maintaining glomerular perfusion.
This includes dietary protein restriction, modification of dietary lipid intake, phosphate
15 restriction and treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (*P.J.
Barber (2004) The Kidney, in: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (eds.) Feline
Medicine and Therapeutics, 3rd edition, Blackwell Publishing, Oxford, UK).*

ACE inhibitors, especially enalapril, benazepril, imidapril and ramipril, have been
20 initially developed in small animal medicine to control chronic heart failure (CHF).
Based on the pathophysiological role of the renin-angiotensin-aldosterone system
(RAAS) in progression of chronic heart failure and in progression of renal damage,
these agents have been shown to be useful in the treatment of chronic kidney
disease (CKD) in order to delay progression of disease and reduce morbidity and
25 suffering in small animals, including cats. Sound evidence for this is probably the
recent approval of benazepril in Europe for the treatment of feline CRF (*Lefebvre
Toutain, 2004 J Vet Pharm Therap 27, 265-281*). However, the renoprotection of
ACE inhibitor was likely mediated by the effect on proteinuria rather than by blood
pressure reduction. This has been shown for ramipril, since the effect on blood
30 pressure was comparable to that of placebo while the proteinuria was reduced
(*Remuzzi et al., 2006 J Clin Invest 116, (2) 288-296*).

16

From a clinical point of view, ACE inhibitors are not the preferred target to block the RAAS because of the lack of specificity for Angiotensin I and the "angiotensin escape" phenomenon; where alternate enzymatic pathways such as cathepsin, trypsin or the heart chymase can also convert Angiotensin I. Moreover, during long term treatment
5 with ACE inhibitors, ACE activity is upregulated and Angiotensin I levels are high due to the stimulated renin secretion (*Burnier & Brunner 2000 The Lancet, 355 637-645*).

Thus, one objective of the present invention consists in providing a new therapeutic approach for the treatment or prophylaxis of cats against chronic kidney disease.

10

A further more general aspect of the present invention consists in providing a new therapeutic approach for the treatment or prophylaxis of cats against systemic diseases; preferably against systemic diseases which are related to Angiotensin II or associated with the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

15

DESCRIPTION OF THE INVENTION:

Description of Figures:

Figure 1: Inhibition of blood pressure increase by angiotensin II receptor 1 antagonist

20

Detailed Description of the Invention:

Before the embodiments of the present invention it shall be noted that as used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference
25 to "a preparation" includes a plurality of such preparations, reference to the "carrier" is a reference to one or more carriers and equivalents thereof known to those skilled in the art, and so forth. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meanings as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. All given ranges and values may vary
30 by 1 to 5 % unless indicated otherwise or known otherwise by the person skilled in the art, therefore, the term "about" was omitted from the description. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods, devices, and

17

- 4 -

materials are now described. All publications mentioned herein are incorporated herein by reference for the purpose of describing and disclosing the substances, excipients, carriers, and methodologies as reported in the publications which might be used in connection with the invention. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention.

The solution to the above technical problem is achieved by the description and the embodiments characterized in the claims.

10

To date, the use of angiotensin II receptor 1 antagonists (sartans) in cats is not described for any indication. Blockage of angiotensin II receptor 1 is a treatment concept which differs from blockage of angiotensin converting enzyme as known from the ACE-inhibitors. Receptor blockage is more specific and complete and further downstream in the physiologic cascade of the RAAS system. The present invention is based on various unexpected findings:

It was surprisingly found that cats tolerate a pharmacodynamically effective dose of sartans. In a open-label study in nondiabetic, hypertensive human patients with proteinuric nephropathies the effects on renal outcome of low (80 mg once daily) and high dose (80 mg twice daily) telmisartan were compared. The results reinforced the concept that more effective RAAS inhibition achieved by a high dose of 160 mg daily. This dose corresponds to a plasma level of about 2800 ± 2400 ng/ml ($C_{max} \pm SD$), which exceeds the no-effect doses in toxicities studies in animals such as dogs and rats (Investigator brochure 1994, data on file) The resulting dose of about 2 to 3 mg/Kg body weight and day was thus expected to be toxic in cats. Pilot-toxicity studies have surprisingly shown, that such a dose (up to 3 mg/kg) is well tolerable in cats.

Moreover, it was found that sartans effectively blocks the angiotensin II receptor 1 also in cats. This finding was all the more unexpected, as the absolute bioavailability in cats is very low and the mean residence time and plasma half life are rather short in cats as compared to human beings. The oral bioavailability was calculated to

18

33,6% as compared to human beings. The mean t_{max} oral was 0,44 hours and the C_{max} oral was 138,1 ng/ml. The mean $t_{1/2}$ oral was 2,17 hours. The mean AUC $\rightarrow$ ~ oral was calculated to 150 (ng x h /ml), and the mean V/f oral was 20,4 l/kg. The mean AUC $\rightarrow$ ~ intravenous was calculated to 385 (ng x h /ml). The mean $t_{1/2}$ intravenous was 2,25 hours and the mean V/f oral was 8,8 l/kg. From this information, which was newly generated, it can be concluded that sartans, preferably telmisartan, can be used to treat cats with systemic diseases, preferably with chronic kidney disease, such as for example chronic renal failure, including chronic renal insufficiency.

10

Table 1: Abbreviations

Abbreviation	Pharmacokinetic parameters
AUC	area under the plasma concentration time curve
C max	maximum measured plasma concentration
V/f	Volume of distribution (V) whereas f is the absolute bioavailability
MRT	mean residence time
t 1/2	terminal half-live
t max	time to reach Cmax

15

Thus, according to one embodiment, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to that cat in need of such a treatment.

20

The term "systematic disease" as used herein means but is not limited to cardiovascular such as dilated cardiomyopathy (DCM), mitral valve insufficiency (MI), hypertrophic cardiomyopathy (HCM); and other acquired or hereditary heart diseases, e.g. cardiopulmonary diseases, systemic hypertension for example hypertension associated with renal diseases, chronic renal failure and other vascular

- 6 -

diseases, or metabolic disorders such as diabetes mellitus. Thus, according to another aspect, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats by the administration of therapeutically effective amount of said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (*sartan*) to that cat, wherein the systemic disease is selected from the group of cardiovascular diseases, such as dilated cardiomyopathy (DCM), mitral valve insufficiency (MI), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other acquired or hereditary heart diseases, systemic hypertension, for example hypertension associated with renal diseases, chronic renal failure and other vascular diseases, metabolic disorders like diabetes mellitus.

In humans, angiotensin II receptor 1 (AT1 receptor antagonists (sartans) are known to significantly reduces proteinuria in both diabetic and non-diabetic patients, even in those with mild to moderate chronic renal failure (CRF). Moreover, there is published evidence for the efficacious use of AT1 receptor antagonists for treatment of nephropathies in type II diabetes *Cupisti A, et al., 2003, Biomed Pharmacother; 57 (3-4):169-172; Rysava R, et al., 2005, Press Monit; (10(4):207-213; WO92/10182*). In cats tubulointerstitial nephritis is reported to be the major causative (>70%) finding for CRF whereas in human beings and dogs glomerulonephropathy is more prominent compared to cats. Glomerular lesions are more often seen in dogs and humans and consequently the clinical finding of moderate to marked proteinuria, resulting from loss of glomerular permselectivity, is more common in dogs and humans. Tubulointerstitial nephritis as seen in cats showed less proteinuria. Proteinuria is recognized as an important predictor of disease progression in humans and dogs with spontaneous kidney disease and reduction of proteinuria is associated with improved outcome in clinical trials to show the renoprotective effects of blocking the RAAS by either ACE or ARBs in human suffering from nephropathy (*Karalliede & Viberti, J Human Hypertension 2006*). Due to the fact that there is less proteinuria in cats because of the tubulointerstitial origin of CRF, the reduction of proteinuria as renoprotective effect in delaying progression of CRF might be expected to be less important in this species. However, in a clinical field trial an independent and significant correlation between proteinuria (determined as UPC) and survival in cats suffering from CRF have been reported. Surprisingly, even in azotemic cats with only

minor proteinuria (acc. to IRIS, UPC < 0.25) this correlation was evident (Syme, Elliot 2006, J Vet Intern Med, 20, 528-535).

Thus, according to a preferred embodiment the systemic disease is chronic kidney disease, preferably chronic renal failure, e.g. as defined as stage II to IV in Table 2.

The diagnosis of reduced kidney function such as chronic renal failure is based on exclusion of pre- and postrenal causes and standard blood markers, e.g. urea and creatinine in plasma or serum. Abnormal concentrations of these parameters are described as azotemia. Standard urine markers of reduced kidney function include urine specific gravity, proteinuria and others (Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: Chronic Kidney Disease, In: Ettinger SJ, Feldman EC (ed.) Textbook of Veterinary Internal Medicine 6th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA). The international renal interest society (IRIS) has proposed a staging system based on azotemia to define CRF patients (Polzin DJ, 2006: Treating feline kidney disease: an evidence-based approach, Proceedings of The North American Veterinary Conference). The main category for staging being plasma creatinine [mg/dl], which is completed by two subcategories independent from stage, urine protein:creatinine ratio (UPC) and blood pressure [mmHg]. With the applied system, feline patients are staged along a continuum of progressive kidney disease.

Table 2. Stages of feline chronic kidney disease

Stage	Plasma creatinine (mg/dl)	Comments	Subcategory UPC (independent from stage)	Subcategory systolic blood pressure (mmHg, independent from stage)
I	< 1.6	Non-azotemic: some other renal abnormality is present	< 0.2 = Non-proteinuric	< 150 = minimal risk of end-organ damage
II	1.6 – 2.8	Mildly azotemic: usually mild clinical signs	0.2 – 0.4 = Borderline proteinuric	150-159 = low risk of end-organ damage
III	2.9 – 5.0	Moderately azotemic: many extra-renal clinical signs	> 0.4 = Proteinuric	160-179 = moderate risk of end-organ damage
IV	> 5.0	Severly azotemic: invasive life support methods required		≥ 180 = high risk of end-organ damage

- 8 -

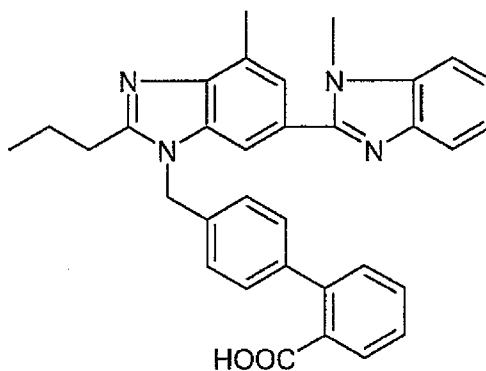
Thus, according to a further embodiment, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of chronic renal failure in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (*sartan*) to that cat in need of such a treatment and
5 wherein said chronic renal failure is characterized by any one of the clinical manifestations as listed in table 2, or any combination thereof. For example, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of cats having an plasma creatine of ≥ 1.6 (mg/dl of blood), and/or having a proteinuric of ≥ 0.2 (subcategory UPC), wherein the method comprising administration of a
10 therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (*sartan*) to that cat in need of such a treatment.

A comprehensive list of angiotensin II receptor antagonists can be found on pages 2 to 22 of WO 92/10182 and pages 7 to 18 of WO 95/26188, which all are incorporated
15 herein by reference. Angiotensin II receptor antagonists are described *inter alia* in EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, WO 02/092081, US 4,355,040, US 4,880,804 and US 6,028,091. Forms which are frequently mentioned are sartans, such as
20 candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan or valsartan. Those which are particularly preferred according to the present invention are irbesartan, losartan und telmisartan. All of these sartans, or pharmaceutical salts or polymorphs thereof are well known to a person skilled in the art, and its use is within the meaning of the present invention.

25 Thus the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of cats suffering from a systemic disease, preferably from chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist
30 (*sartan*) to that cat in need of such a treatment and wherein the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (*sartan*) is selected from the group consisting of: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan or valsartan, preferably of irbesartan, losartan und telmisartan.

- 9 -

Telmisartan is an angiotensin II receptor antagonist developed for the treatment of hypertension and other medical indications as disclosed in EP-A-502314. Its chemical name is 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-5-benzimidazol-1-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid having the following structure:



Telmisartan is already sold on the market under the trade name Micardis® (Boehringer Ingelheim, Germany) for treatment / prophylaxis of humans. It exists in two polymorphic forms as disclosed in WO 00/43370, US 6,358,986 and US 6,410,742. Sodium salts of telmisartan and its solvate, hydrate, and hemihydrate are disclosed in WO 03/037876.

Thus, according to a further embodiment, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, preferably of chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of telmisartan or pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably of a telmisartan as mentioned above. More preferably said telmisartan is Micardis®.

As already mentioned above, it has been surprisingly found that use of telmisartan effectively inhibits the angiotensin II receptor pressure response in cats. Moreover, it has been surprisingly found that doses of less than 0.05 mg telmisartan per kg body weight of cat led to an inhibition of the blood pressure response of about 75% in the majority of the tested cats. Moreover, a study in laboratory cats was established to

- 10 -

investigate the Angiotensin II induced increase in diastolic blood pressure prior to and after administration of telmisartan. This test was established to estimate the potency as well as the duration of action of sartans, in particular of telmisartan in cats. Approximately 24 hours after the last oral dosing, diastolic blood pressure responses to increasing intravenous doses of Angiotensin II were significantly reduced when the target dose of telmisartan was compared with Placebo. Thus it could be concluded that administration of the target dose, despite the short elimination half-life and bioavailability, in the cat given once daily is capable to exhibit the intended pharmacodynamic action and duration.

10

Thus, according to another aspect, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, preferably of chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably telmisartan or pharmaceutically acceptable salt thereof, to that cat in need of such a treatment, wherein the therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0.01 to about 10 mg/kg of body weight. Preferably, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0.05 to about 8 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.1 to about 5 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.2 to about 4 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.3 to about 3 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.4 to about 2.5 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.5 to about 2 mg/kg of body weight, most preferred about 0.75 to about 1.5 mg/kg of body weight. Thus, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is for example 0.01, 0.02, 0.03, ... 0.08, 0.09, 0.1, etc.; 0.11, 0.12, 0.13, ... 0.18, 0.19, 0.2, etc.; 0.21, 0.22, 0.23, ... 0.28, 0.29, 0.3 etc. ... ; 0.81, 0.82, 0.83, ... 0.88, 0.89, 0.9 etc.; 0.91, 0.92, 0.93, ... 0.98, 0.99, 1.0 etc.; 1.01, 1.02, 1.03, ... 1.08, 1.09, 1.1 etc.; ... 1.2, 1.3, ... 1.8, 1.9, 2.0 etc.; 2.1, 2.2, 2.3, ... 2.8, 2.9, 3.0 etc.; ... ; 8.1, 8.2, 8.3, ... 8.8, 8.9, 9.0 etc.; 9.1, 9.2, 9.3, ... 9.8, 9.9, 10 mg/kg of body weight. Angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist, preferably telmisartan may be administered once twice or trice a day in a daily dosage as mentioned above.

- 11 -

In cases when angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is administered by parenteral route, said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist, preferably telmisartan is administered in a dosage of about 0.01 to about 4 mg/kg of body weight. Preferably, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0.05 to about 3 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.1 to about 2.5 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.15 to about 2.0 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.2 to about 1.5 mg/kg of body weight, most preferred about 0.25 to about 1.25 mg/kg of body weight. Thus, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is for example 0.01, 0.02, 0.03, ... 0.08, 0.09, 0.1, etc.; 0.11, 0.12, 0.13, ... 0.18, 0.19, 0.2, etc.; 0.21, 0.22, 0.23, ... 0.28, 0.29, 0.3 etc. ... ; 0.81, 0.82, 0.83, ... 0.88, 0.89, 0.9 etc.; 0.91, 0.92, 0.93, ... 0.98, 0.99, 1.0 etc.; 1.01, 1.02, 1.03, ... 1.08, 1.09, 1.1 etc.; ... 1.1, 1.2, 1.3, ... 1.8, 1.9, 2.0 etc.; 2.1, 2.2, 2.3, ... 2.8, 2.9, 3.0 etc.; 3.1, 3.2, 3.3, ... 3.8, 3.9, 4 mg/kg of body weight. Angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist, preferably telmisartan may be administered once twice or trice a day in a daily dosage as mentioned above.

In cases when angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist, preferably telmisartan is administered by oral, rectal, nasal or inhalative route a dosage of about 0.03 to about 10 mg/kg of body weight is preferred. Preferably, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0.10 to about 8 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.20 to about 7.5 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.25 to about 7.0 mg/kg of body weight, even more preferably about 0.25 to about 6.0 mg/kg of body weight, most preferred about 0.25 to about 5 mg/kg of body weight. Thus, said therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is for example 0.03, 0.04, 0.05, ... 0.08, 0.09, 0.1, etc.; 0.11, 0.12, 0.13, ... 0.18, 0.19, 0.2, etc.; 0.21, 0.22, 0.23, ... 0.28, 0.29, 0.3 etc. ... ; 0.81, 0.82, 0.83, ... 0.88, 0.89, 0.9 etc.; 0.91, 0.92, 0.93, ... 0.98, 0.99, 1.0 etc.; 1.01, 1.02, 1.03, ... 1.08, 1.09, 1.1 etc.; ... 1.1, 1.2, 1.3, ... 1.8, 1.9, 2.0 etc.; 2.1, 2.2, 2.3, ... 2.8, 2.9, 3.0 etc.; ... ; 8.1, 8.2, 8.3, ... 8.8, 8.9, 9.0 etc.; 9.1, 9.2, 9.3, ... 9.8, 9.9, 10 mg/kg of body weight. Telmisartan may be administered once twice or trice a day in a daily dosage as mentioned above.

According to another aspect of the invention, the present invention relates a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, preferably of chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably telmisartan or pharmaceutically acceptable salt thereof, to that cat in need of such a treatment, wherein the therapeutically effective amount of such angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is administered in a therapeutically effective amount that result in an cumulative intravenous concentration of at least 0.025 mg/kg of body weight (bw) Preferably, said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably telmisartan is administered to an cumulative intravenous concentration of at least 0.05 mg/kg of bw, more preferably of 0.1 mg/kg of bw, even more preferably 0.15 mg/kg of bw even more preferably 0.2 mg/kg of bw, even more preferably 0.25 mg/kg of bw, even more preferably 0.40 mg/kg of bw, even more preferably 0.5 mg/kg of bw, even more preferably 0.75 mg/kg of bw, even more preferably 1 mg/kg of bw. Upper limits of cumulative intravenous concentration of about 1 mg/kg of bw are well tolerable, however, cumulative intravenous concentrations of up to 5, 4, 3 and 2 mg/kg of bw are also within the meaning of the present invention as well as any further higher non-toxic cumulative intravenous concentration of said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan). A person skilled in the art, in view of the teaching given herein, is entitled to estimate that upper non-toxic cumulative intravenous concentration by standard techniques.

Optionally, the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably telmisartan can be administered in combination with other drugs. Such other drugs are, for example Ca-channel blockers (e.g. Amlodipine), beta-blockers (e.g. Atenolol, Carvediol), cardiotonic-Ca-sensitising agents (e.g. Pimobendan, Levosimendan), selective If-current inhibitors (i.e. Cilobradine, Ivabradine), ACE inhibitors (e.g. ramipril, benazepril, enalapril); anti-obesity drugs (such as Amphetamine derivatives, Sibutramine, Orlistat, Rimonabat) and the like. Thus, according to another aspect, the present invention relates to a method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, preferably of chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective

28

- 13 -

amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably telmisartan or pharmaceutically acceptable salt thereof, together with another active substance, to that cat in need of such a treatment, wherein said further active substance is a Ca-channel blocker (e.g. Amlodipine), beta-blocker (e.g. Atenolol, Carvediol),
5 cardiogenic-Ca-sensitising agent (e.g. Pimobendan, Levosimendan), selective If-current inhibitor (i.e. Cilobradine, Ivabradine), ACE inhibitor (e.g. ramipril, benazepril, enalapril); an anti-obesity drug (such as Amphetamine derivatives, Sibutramine, Orlistat, Rimonabat) and the like.

10 Telmisartan and the other active compounds can be orally administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be formulated with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, aqueous suspensions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and
15 various non-toxic organic solvents. Moreover, such oral pharmaceutical formulations can be suitably sweetened and/or flavoured by means of various agents of the type commonly employed for such purposes. In general, the compounds of this invention are present in such oral dosage forms at concentration levels ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the total composition, in amounts which are sufficient
20 to provide the desired unit dosages. Other suitable dosage forms for the compounds of this invention include controlled release formulations and devices well known to those who practice in the art.

For purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as
25 sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch, alginic acid and certain complex silicate, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatine and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc or compositions of a
30 similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatine capsules; included lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the essential active ingredient therein may be combined with various sweetening or

2A

- 14 -

flavouring agents, colouring matter or dyes and, if so desired, emulsifying agents and/or water, ethanol, propylene glycol, glycerine and various like combinations thereof.

5 For purposes of parenteral administration, solutions of the compounds in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding pharmaceutically acceptable salts. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary, and the liquid diluent rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous
10 solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular and subcutaneous injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are readily obtained by standard techniques well known to those skilled in the art. For instance, distilled water is ordinarily used as the liquid diluent and the final preparation is passed through a suitable bacterial filter such as a sintered glass filter
15 or a diatomaceous earth or unglazed porcelain filter. Preferred filters of this type include the Berkefeld, the Chamberland and the Asbestos Disk-Metal Seitz filter, wherein the fluid is sucked into a sterile container with the aid of a suction pump. The necessary steps should be taken throughout the preparation of these inject-able solutions to insure that the final products are obtained in a sterile condition.

20 For purposes of transdermal administration, the dosage form of the particular compound or compounds may include, by way of example, solutions, lotions, ointments, creams, gels, suppositories, rate-limiting sustained release formulations and devices therefore. Such dosage forms comprise the particular compound or
25 compounds and may include ethanol, water, penetration enhancer and inert carriers such as gel-producing materials, mineral oil, emulsifying agents, benzyl alcohol and the like.

These preformulated combinations of active substances are generally incorporated
30 with one or more formulation adjuvants such as mannitol, sorbitol, xylitol, saccharose, calcium carbonate, calcium phosphate, lactose, croscarmellose sodium salt (cellulose carboxymethylether sodium salt, cross-linked), crospovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose (low-substituted), maize starch,

- 15 -

polyvinylpyrrolidone, copolymers of vinylpyrrolidone with other vinyl derivatives (copovidone), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, microcrystalline cellulose or starch, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, talc, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate, 5 polyvinyl acetate, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethyleneglycol, propyleneglycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, into conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

10

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

- inert diluents such as mannitol, sorbitol, xylitol, saccharose, calcium carbonate, 15 calcium phosphate and lactose;
- disintegrants such as croscarmellose sodium salt (cellulose carboxymethylether sodium salt, cross-linked), crospovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose (low-substituted) and maize starch;
- binders such as polyvinylpyrrolidone, copolymers of vinylpyrrolidone with other 20 vinyl derivatives (copovidone), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, microcrystalline cellulose or starch;
- lubricants such as magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and talc;
- agents for achieving delayed release such as hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate and polyvinyl acetate; and
- 25 • pharmaceutically permitted colourings such as coloured iron oxides.

Furthermore, if telmisartan is used in combination with another drug used for the prophylaxis or treatment of a systemic disease, preferably of chronic kidney disease, e.g. chronic renal failure in cats, the pharmaceutical composition according to the 30 invention may be a kit of parts which comprises

- (a) a first containment containing a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of telmisartan or a physiologically

- 16 -

acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers; and

- (b) a second containment containing another drug used for the prophylaxis or treatment of a systemic disease, preferably chronic renal failure, or a physiologically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers.

A preferred kit of parts comprises one or more Ca-channel blockers (e.g. Amlodipine), beta-blockers (e.g. Atenolol, Carvediol), cardiotonic- Ca-sensitising agents (e.g. Pimobendan, Levosimendan), selective If-current inhibitors (i.e. Cilobradine, Ivabradine), ACE inhibitors (e.g. ramipril, benazepril, enalapril); anti-obesity drugs (such as Amphetamine derivatives, Sibutramine, Orlistat, Rimonabat) and the like, in the second containment.

According to a further aspect, the present invention also relates to the use of an angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan), preferably of telmisartan for the manufacture of a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist for the treatment of a systemic disease in cats.

Preferably the systemic disease is selected from the group of cardiovascular diseases, such as dilated cardiomyopathy (DCM), mitral valve insufficiency (MI), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other acquired or hereditary heart diseases, systemic hypertension, for example hypertension associated with renal diseases,, chronic kidney disease and other vascular diseases, metabolic disorders like diabetes mellitus. As mentioned above, chronic kidney disease, preferably chronic renal failure is most preferred.

Preferred sartans are those mentioned in an exemplarily manner *supra*. Most preferred is the use of telmisartan or any pharmaceutically acceptable salt thereof, such as Micardis®. The preferred doses which can be used according to the invention are those mentioned *supra*. Preferred administration routes are orally, buccally, parenterally, nasally, rectally or topically, whereas the oral administration

- 17 -

being most preferred. Parenteral administration may include subcutaneous, intravenous, intramuscular and intrasternal injections and infusion techniques.

5 EXAMPLES

The following examples serve to further illustrate the present invention; but the same should not be construed as a limitation of the scope of the invention disclosed herein.

Example 1:

10 The aim of this exploratory study was to investigate the pharmacokinetic behaviour in plasma and the absolute bioavailability of telmisartan in male and female cats following a single oral or intravenous administration.

Four clinically healthy male and female domestic short hair cats (HsdCpb: CADS)
15 with a body weight range of 2.6 – 4.2 kg were used in this study. The animals were randomly allocated to 2 groups, 2 animals per group. The study was designed as a 2x2 cross-over trial (i.e. two periods, days 1 and 15) in which the test article telmisartan was given by single oral or intravenous administration at a dose of 1 mg/kg body weight.

20 Blood samples were drawn at 0 h (i.e. prior to treatment), 5 (after i. v. injection only), 15, 30 and 60 min as well as 2, 4, 8, 24, 72 and 96 h after each treatment. Clinical observations were also conducted at these time points. Plasma samples were sent to the analytical laboratory and analysed there using a validated method. The plasma
25 levels measured in each animal were subjected to various pharmacokinetic calculations.

The results of this study may be summarised as follows:

30 No specific clinical signs were noted during the entire course of the study. Pharmacokinetic analyses for telmisartan revealed the following results:

Route of Administration			
Parameter		oral	i.v.
t max [hour]	mean	0.438	-
C max [ng/ml]	mean	138.10	-
AUC 0 → ∞ [ng·h/ml]	mean	150.426	384.751
AUC 0→ ∞ [ng·h/ml]	mean	138.598	375.945
t ½ [hour]	mean	2.169	2.252
Cl/f or Cl [ml/min·kg]	mean	171.588	45.535
V/f or V [l/kg]	mean	20.453	8.856
MRT [hour]	mean	1.969	0.789

5 The points estimate for the absolute bioavailability were 0.316 for AUC 0 → t and 0.336 for AUC 0 → ∞ with respective 95% confidence intervals of 0.086 – 1.165 and 0.0,90 – 1.245. Individual data showed that the bioavailability was clearly lower in animal no. 101 (i.e. 0.116 for AUC 0 → ∞) in comparison with the other animals (i.e. 0.387 – 0.582).

10 The test article telmisartan was well tolerated after a single oral or intravenous administration to cats at a dose of 1 mg/kg body weight.

Mean plasma concentrations increased until 15 – 30 min after oral administration of telmisartan and declined rapidly afterwards. No quantifiable plasma concentrations could be found at 24 h after both routes, orally and intravenously.

15 The absolute bioavailability after oral administration was found to be 33%.

Example 2:

20 The aim of this study was to investigate the effects of an escalating intravenous dose of telmisartan on the blood pressure response of anaesthetised cats after

- 19 -

administration of angiotensin II. The originally intended endpoint of the study was to find a dose of telmisartan which inhibits $\geq 90\%$ of the angiotensin blood pressure response.

- 5 Four clinically healthy adult male and female domestic short hair cats (HsdCpb: CADS) with a body weight range of 2.5 – 3.5 kg were used in this study. The animals were anaesthetised with sodium pentobarbital and anaesthesia was sustained by continuous infusion of diluted anaesthetic. A catheter was inserted into a carotid artery and connected to a pressure transducer for registration of the arterial pressure.
- 10 Another catheter was placed into the femoral vein for administration of angiotensin II (A2) or the test article telmisartan. The systolic and diastolic blood pressure [mmHg] in the carotid artery were recorded and analysed at discrete intervals as described below.
- 15 At first, the diastolic blood pressure was registered 6 times every 5 minutes. The mean of these 6 measurements were set as the baseline blood pressure. Then two bolus injections of A2 were administered at a dose of 0.1 $\mu\text{g/kg}$ in an interval of 10 min. The maximum increase in diastolic blood pressure obtained from the second A2-bolus relative to the baseline blood pressure was taken as the control angiotensin II-
- 20 blood pressure response (i.e. reference value).

- Five minutes after the reference value was obtained, the first injection of telmisartan was administered. Thirty minutes later the diastolic blood pressure was recorded, immediately followed by bolus injection of A2 at a dose of 0.1 $\mu\text{g/kg}$ and the
- 25 maximum increase in diastolic blood pressure was obtained. This procedure was to be repeated accordingly until the intended endpoint of the experiment (i.e. an A2-pressure response $\leq 10\%$ of the control A2-pressure response corresponding to $\geq 90\%$ inhibition) was reached. During the course of the experiment it had been shown that the dose of telmisartan had to be increased at single time points in order to
- 30 increase the effect. In addition, the endpoint of a 90% inhibition could not be reached in 3 of 4 animals even after several consecutive steps as described above so that the experiment was terminated in these individual animals before. At the end of the

- 20 -

experiment, the anaesthetised animals were euthanized with an overdose of sodium pentobarbital.

The results of this study may be summarised as follows (see Figure 1):

5

The mean baseline diastolic blood pressure of the individual animals ranged from 82 – 99 mmHg and the control angiotensin II-blood pressure response was between 34 and 63 mmHg.

10 After treatment with telmisartan, the response pattern was similar in 3 animals (i.e. animal nos. 102, 151, 152). In these animals the maximal inhibition of the blood pressure increase relative to the control angiotensin II-blood pressure response was roughly 80 – 95% in contrast to 50% inhibition in animal no. 101.

15 However, the final cumulative dose of the test article was only 0.1mg/kg in this animal whereas this dose ranged between 0.34 and 0.4 mg/kg in the other animals.

In animal no. 101 the maximum effect of 50% inhibition was reached at a cumulative dose of 0.05 mg/kg. In animal nos. 102 and 152 a 73% inhibition was already
20 reached after the 1st dose of 0.04 and 0.02 mg/kg, respectively. In animal no. 151 the same inhibition of 73% was reached at a cumulative dose of 0.04 mg/kg. In all 4 animals, further escalation of the dose did not produce markedly higher effects which were appropriately related to the increase of the dose.

25 In conclusion, escalating intravenous doses of the test article telmisartan led to an inhibition of the diastolic blood pressure increase in anaesthetised cats after administration of angiotensin II.

An inhibition of 73% was found at the cumulative dose of 0.04 mg/kg telmisartan in 3
30 of 4 animals. In one animal, a maximum inhibition of 50% was observed at a cumulative dose of 0.05 mg/kg. In all 4 animals, further dose escalations did not produce an appropriate dose response relationship.

- 21 -

Example 3:

The aim of this blinded controlled, randomised exploratory study was to investigate the safety of telmisartan in male and female cats after repeated oral administration
5 over four weeks.

Twelve clinically healthy approximately 1 year old male and female, domestic short hair cats (HsdCpb: CADS) with a body weight range of 2.5 - 5.1 kg were used in this study. The animals were allocated to 3 groups, 4 animals per group. All animals were
10 treated with the test article telmisartan or control article (i.e. placebo) once daily on days 0 to 27. The test/control article was administered orally at three different dose levels of 0.0 (placebo; group I), 1 (group II) and 3 (group III) mg telmisartan/kg body weight. The bottles with the test/control article looked identical with the exception of the animal no. in order to achieve blinding.

15 Blood samples for haematology and clinical chemistry were collected from the animals on days -1 (i.e. prior to the first treatment) and again on days 3, 7, 14, 28. Body weights were measured weekly and electrocardiography recording were made on days -1, 14, 21 and 28. A detailed physical examination including determination of
20 rectal temperature and respiratory rate was carried out on days -1, 7, 14, 22 and 28. Systolic blood pressure (once daily) and heart rate (twice daily) were determined five days per week beginning prior to treatment until necropsy. The palatability of the administered article was assessed at various time points throughout treatment using a scoring system. On day 28 of the study, all animals were subjected to necropsy
25 and stomach and kidneys were examined histopathologically. Relevant parameters were analysed using appropriate statistical procedures.

The results of this study can be summarised as follows:

30 No clinical findings clearly attributable to the treatment with the test article were observed during the entire study period.

35

- 22 -

Although no significant differences were found the results of the assessment of the palatability might indicate a slightly impaired palatability of the test article formulation. However, the palatability was predominantly good or acceptable in the animals of both treated groups II and III.

5

Physical and ECG examinations did not reveal treatment-related findings at all time points of investigation.

10

No significant differences were found in the body weights, rectal temperature, respiratory and heart rates during the course of the study.

15

The systolic blood pressure was significantly lower in the treated groups II and III compared to the control group I on single occasions after initiation of treatment. In addition, differences of borderline significance were found including the time before treatment. Changes from baseline did not reveal significant differences between treated groups and controls. However, the course of the mean values over time might suggest a tendency of a slight reduction of the systolic blood pressure in groups II and III compared to group I from day 20 onwards.

20

No treatment-related differences were found between treated groups and the concurrent controls in the haematological and clinical chemistry parameters including the differential leukocyte count on each day of examination during the study. Urinalysis did also not provide evidence of a treatment effect.

25

No animal showed any specific finding during necropsy.

Histopathology revealed a few findings in stomach and kidneys but there were no histopathological findings considered to be associated with the treatment.

30

Due to the exploratory nature of this study the number of animals per treatment group was rather low. Taking this fact into consideration the results of the present study may permit the following conclusions:

- 23 -

A slightly impaired palatability of the test article formulation containing telmisartan might be identified.

5 The course of the mean values over time might suggest a tendency of a slight reduction of the systolic blood pressure in the animals treated with telmisartan towards the end of the study period.

The test article telmisartan was well tolerated after repeated oral administration over 4 weeks to cats at doses of 1 and 3 mg/kg body weight.

10

CLAIMS

1. Use of an angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) for the manufacture
5 of a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of
said angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist for the treatment of a systemic
disease in cats.
2. The use according to claim 2, wherein the systemic disease is selected from the
10 group of cardiovascular diseases, such as dilated cardiomyopathy (DCM), mitral
valve insufficiency (MI), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other acquired
or hereditary heart diseases, systemic hypertension, e.g. hypertension
associated with renal diseases, chronic kidney disease and other vascular
diseases, metabolic disorders like diabetes mellitus.
- 15 3. The use according to claim 1 or 2, wherein the systemic disease is chronic
kidney disease.
4. The use according to any one of claims 1 to 3, wherein the angiotensin II
20 receptor 1 (AT-1) antagonist is selected from the group consisting of:
candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan,
and a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The use according to any one of claims 1 to 4, wherein the therapeutically
25 effective amount of the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0.01
to about 5.0 mg/kg of body weight.
6. The use according to any one of claims 1 to 5, wherein the pharmaceutical
30 composition is administered to a subject in need thereof by parenteral route in a
dosage of about 0,01 to about 1 mg angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist
per kg of body weight or by oral, rectal, nasal or inhalative route in a dosage of
about 0,03 to about 5.0 mg angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist per kg of
body weight.

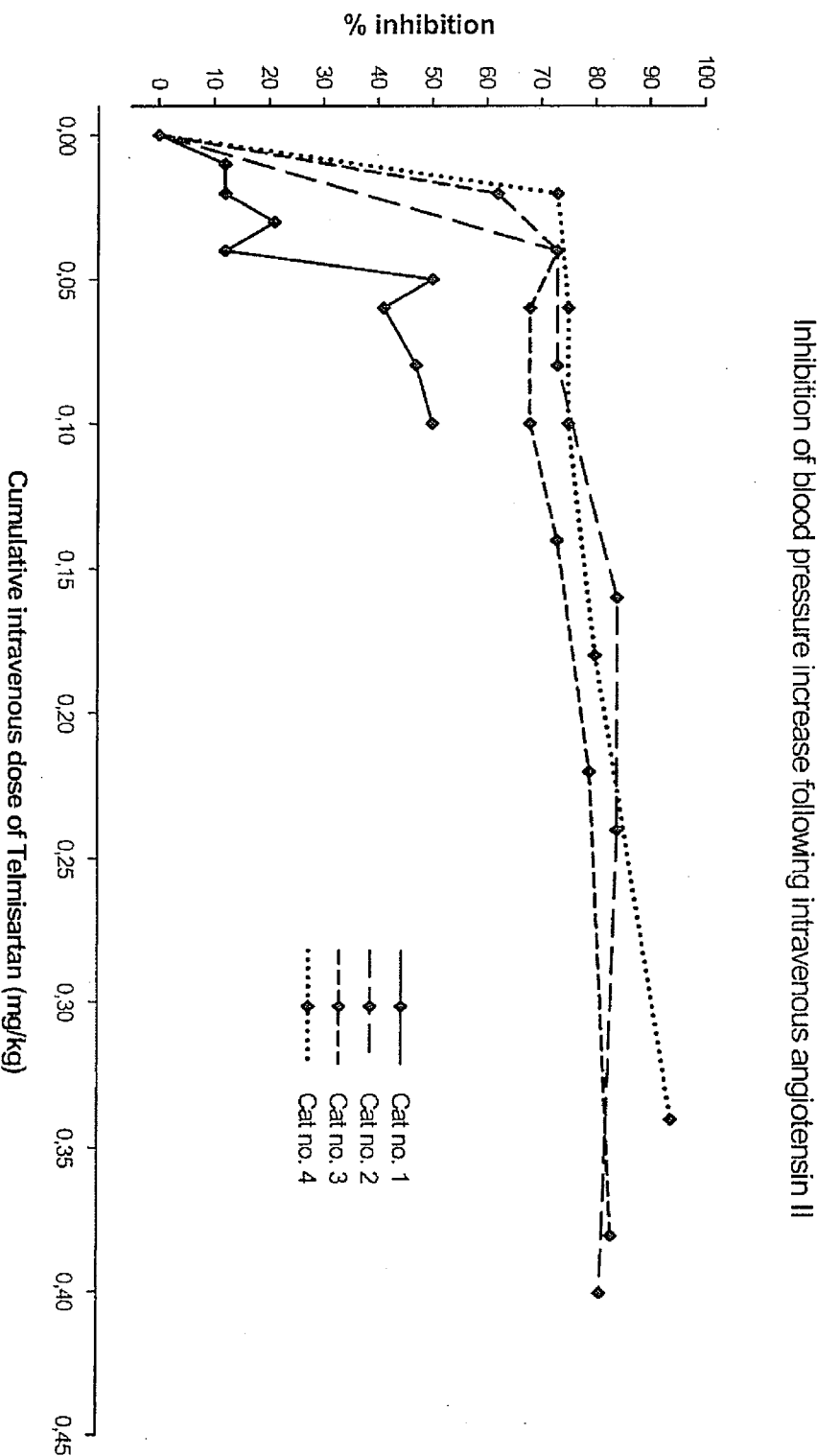
- 25 -

7. The use according to any one of claims 1 to 6, wherein the pharmaceutical composition is administered to a subject in need thereof in a therapeutically effective amount that result in an cumulative intravenous dose of the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist of at least about 0.025 mg/kg of body weight.
8. The use according to any one of claims 1 to 7, wherein the pharmaceutical composition comprising the therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is administered together with at least one other drug to a cat in need of such a treatment.
9. The use according to claim 8, wherein the other drug is selected from the group consisting of Ca-channel blockers (e.g. Amlodipine), beta-blockers (e.g. Atenolol, Carvediol), cardiotonic- Ca-sensitising agents (e.g. Pimobendan, Levosimendan), selective If-current inhibitors (i.e. Cilobradine, Ivabradine), ACE inhibitors (e.g. ramipril, benazepril, enalapril); anti-obesity drugs (such as Amphetamine derivatives, Sibutramine, Orlistat, Rimonabat).
10. A method for the prophylaxis or treatment of a systemic disease in cats, wherein the method comprising administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to that cat in need of such a treatment.
11. The method according to claim 10, wherein the systemic disease is selected from the group of cardiovascular diseases, such as dilated cardiomyopathy (DCM), mitral valve insufficiency (MI), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and other acquired or hereditary heart diseases, systemic hypertension, chronic kidney disease and other vascular diseases, metabolic disorders like diabetes mellitus.
12. The method according to claim 10 or 11, wherein the systemic disease is chronic kidney disease.

- 26 -

13. The method according to any one of claims 10 to 12, wherein the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is selected from the group consisting of: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, and a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 14. The method according to any one of claims 10 to 13, wherein the therapeutically effective amount of the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is about 0,01 to about 5,0 mg/kg of body weight.
- 10 15. The method according to any one of claims 10 to 14, wherein the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is administered by parenteral route in a dosage of about 0,01 to about 1 mg/kg of body weight or by oral, rectal, nasal or inhalative route in a dosage of about 0.03 to about 5 mg/kg of body weight.
- 15 16. The method according to any one of claims 10 to 15, wherein the angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist is administered in a therapeutically effective amount that result in an cumulative intravenous dose of at least 0.025 mg/kg of body weight.
- 20 17. The method according to any one of claims 10 to 16, wherein the method further comprising administration of at least one other drug to such cat in need of such a treatment.
- 25 18. The method according to claim 17, wherein the other drug is selected from the group consisting of Ca-channel blockers (e.g. Amlodipine), beta-blockers (e.g. Atenolol, Carvediol), cardiotonic- Ca-sensitising agents (e.g. Pimobendan, Levosimendan), selective If-current inhibitors (i.e. Cilobradine, Ivabradine), ACE inhibitors (e.g. ramipril, benazepril, enalapril); anti-obesity drugs (such as Amphetamine derivatives, Sibutramine, Orlistat, Rimonabat).
- 30

Figure 1:



**ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA LA PREVENCIÓN O
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS EN GATOS**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la medicina veterinaria, especialmente a la profilaxis o tratamiento de las enfermedades generalizadas en gatos. En particular, la presente invención se refiere a un método de profilaxis o tratamiento de enfermedades generalizadas en gatos, en el que el método que comprende la
10 administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) a un gato necesitado de dicho tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La extensión de la nefropatía es alta en los gatos viejos, mientras que la insuficiencia
15 renal crónica se considera la más importante. La extensión de la nefropatía crónica (CKD) en gatos se indica que alcanza hasta el 20% con el 53% de los gatos eran mayores de 7 años (*Lefebvre, Toutain 2004, J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265 – 281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006*). La supervivencia en gatos con leve a moderada azotemia y signos clínicos extrarrenales (IRIS etapas 2 y 3) oscila entre 1 a 3 años. El
20 tratamiento precoz y la terapia se consideran que influyen con acierto en el pronóstico de CKD (*Wolf AM North Am. Vet Congress 2006*)

La insuficiencia renal crónica (CRF), al menos en su etapa final se caracteriza, independientemente de las causas subyacentes, por lesiones estructurales
25 irreversibles del riñón. Por esa razón, las lesiones irreversibles progresivas localizadas inicialmente en una parte de la nefrona (p. ej. glomérulos, capilares peritubulares, túbulos o tejido intersticial), son eventualmente responsables del desarrollo de lesiones en el resto, salvo inicialmente las partes no afectadas de las nefronas debido a sus interdependencias funcionales. No pueden formarse nuevas nefronas para reemplazar
30 a otras irreversiblemente destruidas por la enfermedad. En un estudio de descubrimientos en la biopsia en gatos con azotemia renal primaria, se observó nefritis tubulointersticial en el 70%, glomerulonefropatía se produjo en el 15%, linfoma en el 11% y amiloidosis se observó en el 2% de las muestras. CRF se reconoce por la función renal reducida o la presencia de la lesión renal (*Polzin, Osborne, Ross 2005 in*

: Ettinger SJ, Feldman CE (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6º, Vol 2. capítulo 260, 1756 -1785).

5 La angiotensina II desempeña una parte importante en la patofisiología, particularmente como el agente más potente para aumentar la presión sanguínea en el hombre. Es sabido que además de su efecto de elevar la presión sanguínea la angiotensina II también tiene efectos activadores del crecimiento que contribuyen a la hipertrofia ventricular izquierda, espesamiento vascular, aterosclerosis, insuficiencia renal e ictus. En los animales pequeños, la inhibición de los efectos de la angiotensina
10 II, por los inhibidores de ACE se ha demostrado que presenta efectos nefroprotectores por su capacidad simultánea para reducir la presión sanguínea y controlar la proteinuria.

15 La terapia actual tiene como objetivo retardar la evolución de la enfermedad en gatos mejorando la función renal, especialmente la función glomerular manteniendo la perfusión glomerular. Esto incluye la restricción proteica en la dieta, la modificación de la ingesta de lípidos en la dieta, la restricción de fosfato y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (P.J. Barber (2004) *The Kidney*, en: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (eds.) *Feline Medicine and Therapeutics*, 3ª
20 edición, Blackwell Publishing, Oxford, UK).

Los inhibidores de ACE, especialmente enalapril, benazepril, imidapril y ramipril, se han desarrollado inicialmente en pequeñas medicinas para animales para controlar la insuficiencia cardíaca crónica (CHF). Basándose en la función patofisiológica del
25 sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) en evolución de insuficiencia cardíaca crónica y en evolución de la lesión renal, se ha demostrado que estos agentes son útiles en el tratamiento de la crónica nefropatía (CKD) con objeto de retardar la evolución de la enfermedad y reducir la morbilidad y sufrimiento en pequeños animales, que incluyendo los gatos. Las pruebas de sonido para esto es
30 probablemente la reciente aprobación de benazepril en Europa para el tratamiento de felino CRF (Lefebvre Toutain, 2004 *J. Vet. Pharm. Therap.* 27, 265-281). Sin embargo, la nefroprotección del inhibidor de ACE fue mediada probablemente por el efecto sobre la proteinuria más que por reducción de la presión sanguínea. Esto se ha demostrado para ramipril, ya que el efecto sobre la presión sanguínea fue comparable con la del

placebo aunque se redujo la proteinuria (*Remuzzi et al., 2006 J Clin Invest 116, (2) 288-296*).

Desde un punto de vista clínico, los inhibidores de ACE no son la diana preferida para
5 bloquear el RAAS debido a la falta de especificidad para la angiotensina I y el
fenómeno de "escape de angiotensina"; donde la serie de reacciones enzimáticas
alternativas tal como catepsina, tripsina o la quimasa cardíaca pueden también
convertir la angiotensina I. Además, durante el tratamiento de larga duración con
inhibidores ACE, aumenta la actividad de ACE y las concentraciones de angiotensina I
10 son altas debido a la secreción estimulada de renina (*Burnier & Brunner 2000 The
Lancet, 355 637-645*).

Así, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo método
terapéutico para el tratamiento o profilaxis de gatos contra la nefropatía crónica.

15 Un aspecto mucho más general de la presente invención consiste en proporcionar un
nuevo método terapéutico para el tratamiento o profilaxis de gatos contra
enfermedades generalizadas; preferiblemente contra las enfermedades generalizadas
que están relacionadas con angiotensina II o asociadas al sistema renina-
20 angiotensina-aldosterona (RAAS).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Descripción de las Figuras:

Figura 1: Inhibición del aumento de la de la presión sanguínea por el antagonista
25 receptor 1 de angiotensina II

Descripción detallada de la invención

Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe observar que como se
usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares
30 "un", "una" y "el", "la", incluyen una referencia plural, a no ser que en el contexto se
estipule claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una
preparación" incluye una variedad de tales comprimidos, la referencia al "vehículo" es
una referencia a uno o más vehículos y a equivalentes de los mismos, conocidos para
los expertos en la materia, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los

términos técnicos y científicos empleados en esta memoria, tienen los mismos significados que los que entiende generalmente cualquier experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre 1 y 5% a no ser que se indique de otro modo o conozca de otro modo la persona experta en la materia, por tanto, el término "aproximadamente" se ha omitido en la descripción. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o experimentación de la presente invención, se describen ahora los métodos, mecanismos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan en la presente memoria como referencia con el fin de describir y exponer las sustancias, excipientes, vehículos y metodologías como se describen en las publicaciones que pueden usarse junto con la invención. Nada en este documento va a construirse que admita que la invención no está facultada para preceder dicha descripción en virtud de la invención anterior.

La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

Hasta la fecha, la utilización de antagonistas del receptor 1 de angiotensina II (sartanos) en gatos no está descrito por ninguna indicación. El bloqueo del receptor 1 de angiotensina II es un concepto de tratamiento que difiere del bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina como se conoce a partir de los inhibidores de ACE. El bloqueo del receptor es más específico y completo y más aguas abajo en la cascada fisiológica del sistema RAAS. La presente invención se basa en varios descubrimientos inesperados:

Se descubrió sorprendentemente que los gatos toleran una dosis farmacodinámicamente eficaz de sartanos. En un estudio al descubierto en pacientes humanos no diabéticos, hipertensos con nefropatías proteinúricas se compararon los efectos sobre la respuesta renal de baja (80 mg una vez al día) y alta dosis (80 mg dos veces al día) de telmisartán. Los resultados reforzaron el concepto de que la inhibición de RAAS más eficaz se conseguía mediante una alta dosis de 160 mg al día. Esta dosis corresponde a una concentración en el plasma de aproximadamente 2800 ± 2400 ng/ml ($C_{max} \pm SD$), que excede las dosis no eficaces en estudios de toxicidades

5 en animales tales como perros y ratas (Investigator brochure 1994, datos en el archivo) La dosis resultante de aproximadamente 2 a 3 mg/kg de peso corporal y día era así de esperar que es tóxico en gatos. Los estudios piloto de toxicidad han demostrado sorprendentemente que dicha dosis (hasta de 3 mg/kg) es muy tolerable en gatos.

10 Además, se descubrió que los sartanos bloquean eficazmente el receptor 1 de angiotensina II también en gatos. Este descubrimiento fue completamente el más inesperado, como la absoluta biodisponibilidad en gatos es muy baja y el tiempo de residencia medio y la vida media en el plasma son bastante breves en gatos en comparación con los seres humanos. Se calculó la biodisponibilidad oral al 33,6% en comparación con la de los seres humanos. La media t_{max} oral fue de 0,44 horas y la C_{max} oral fue de 138,1 ng/ml. La media $t_{1/2}$ oral fue de 2,17 horas . La media AUC → ~
15 ~ intravenosa se calculó para 385 (ng x h /ml). La media $t_{1/2}$ intravenosa fue 2,25 horas y la media V/f oral fue 8,8 l/kg. A partir de esta información, que se generó recientemente, puede sacarse la conclusión de que los sartanos, preferentemente telmisartán, puede utilizarse para tratar gatos con enfermedades generalizadas, preferentemente con nefropatía crónica, tal como por ejemplo la insuficiencia renal
20 crónica, incluyendo la carencia renal crónica.

Tabla 1: Abreviaturas

Abreviatura	Parámetros farmacocinéticos
AUC	área bajo la curva tiempo concentración en el plasma
C max	concentración máxima medida en el plasma
V/f	Volumen de distribución (V) mientras que f es la absoluta biodisponibilidad
MRT	Tiempo de residencia medio
t 1/2	vida media terminal
t max	tiempo para alcanzar Cmax

46

Por lo tanto, según una realización, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, en la que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 del angiotensina II (AT-1) a un gato necesitado de dicho tratamiento.

La expresión "enfermedad generalizada" tal como se utiliza en la presente significa pero no se limita a cardiovascular tal como cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM); y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, p. ej. enfermedades cardiopulmonares, hipertensión generalizada, insuficiencia renal crónica y otras vasculopatías, o trastornos metabólicos tal como la diabetes mellitus. Así, según otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista (*sartán*) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato, en el que la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de enfermedades cardiovasculares, tales como la cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, insuficiencia renal crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos tal como la diabetes mellitus.

En los seres humanos, los antagonistas (sartanos) del receptor 1 de angiotensina II (receptor de AT1) son conocidos por reducir significativamente la proteinuria tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, incluso en aquellos con insuficiencia renal crónica (CRF) leve a moderada. Además, existen pruebas publicadas para la utilización eficaz de antagonistas del receptor AT1 para el tratamiento de nefropatías en la diabetes de tipo II *Cupisti A, et al., 2003, Biomed. Pharmacother.; 57 (3-4):169-172; Rysava R, et al., 2005, Press Monit; (10(4):207-213; WO 92/10182*). En la nefropatía tubulointersticial de los gatos se describe que es el principal descubrimiento etiológico (>70%) para CRF mientras que en los seres humanos y perros la glomerulonefropatía es más destacada comparada con los gatos. Las lesiones glomerulares se observan más a menudo en perros y seres humanos y por consiguiente el descubrimiento clínico proteinuria de moderada a marcada, procedente de la pérdida de permselectividad glomerular, es más corriente en perros y seres

- humanos. La nefropatía tubulointersticial observada en gatos presentaba menos proteinuria. La proteinuria se reconoce como un importante factor pronóstico de la evolución de la enfermedad en seres humanos y perros con nefropatía espontánea y la reducción de la proteinuria está asociada a la respuesta mejorada en pruebas clínicas para presentar los efectos nefroprotectores de bloqueo de RAAS por ACE o ARB en personas que padecen nefropatía (*Karalliede & Viberti, J Human Hypertension 2006*). Debido al hecho de que existe menos proteinuria en gatos debido al origen tubulointersticial de CRF, la reducción de proteinuria como efecto nefroprotector en retardar la evolución de CRF puede esperarse que sea menos importante en esta especie. Sin embargo, en una prueba en campo clínica se ha descrito una correlación independiente y significativa entre proteinuria (determinada como UPC) y supervivencia en gatos que padecen CRF. Sorprendentemente, incluso en gatos azotémicos con únicamente proteinuria menor (acc. a IRIS, UPC < 0,25) esta correlación fue evidente (*Syme, Elliot 2006, J. Vet. Intern. Med., 20, 528-535*).
- Así, según una realización preferida la enfermedad generalizada es la nefropatía crónica, preferentemente la insuficiencia renal crónica, p. ej. como se define en la etapa II a IV en la Tabla 2.
- El diagnóstico de la función renal reducida tal como la insuficiencia renal crónica se basa en la exclusión de causas pre- y posrenales y marcadores sanguíneos habituales p. ej. urea y creatinina en el plasma o suero. Las concentraciones anormales de estos parámetros se describen como *azotemia*. Los marcadores de orina habituales de función renal reducida incluyen el peso específico de la orina, proteinuria y otros (*Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: Chronic Kidney Disease, In: Ettinger SJ, Feldman EC (ed.) Textbook of Veterinary Internal Medicine 6ª edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA*). La International Renal Interest Society (IRIS) ha propuesto un sistema de estadificación basado en la azotemia para definir los pacientes de CRF (*Polzin DJ, 2006: Treating feline kidney disease: an evidence-based approach, Proceedings of The North American Veterinary Conference*). Siendo la categoría principal para la estadificación de la creatinina [mg/dl] en el plasma, que se completa con dos subcategorías independientes de la etapa, relación proteína en la orina:creatinina (UPC) y presión sanguínea [mm Hg]. Con el sistema aplicado, los pacientes felinos se estadifican a lo largo de una nefropatía progresiva continua .

Tabla 2. Etapas de la nefropatía crónica felina

Etapas	Creatinina en el plasma (mg/dl)	Comentarios	Subcategoría UPC (independiente de la etapa)	Subcategoría presión sanguínea sistólica (mm Hg, independiente de la etapa)
I	<1.6	No azotémica: alguna otra anomalía renal está presente	< 0,2 = No proteinurica	< 150 = riesgo mínimo de lesión orgánica final
II	1,6 – 2,8	Azotémico leve: pruebas clínicas normalmente leves	0,2 – 0,4 = Proteinúrico intermedio	150 -159 = riesgo bajo de lesión orgánica final
III	2.9 – 5.0	Azotémico moderado: muchas pruebas clínicas extrarrenales	> 0.4 = Proteinúrico	160 -179 = riesgo moderado de lesión orgánica final
IV	> 5.0	Azotémico muy grave: métodos invasivos de soporte vital requeridos		180 = riesgo alto de lesión orgánica final

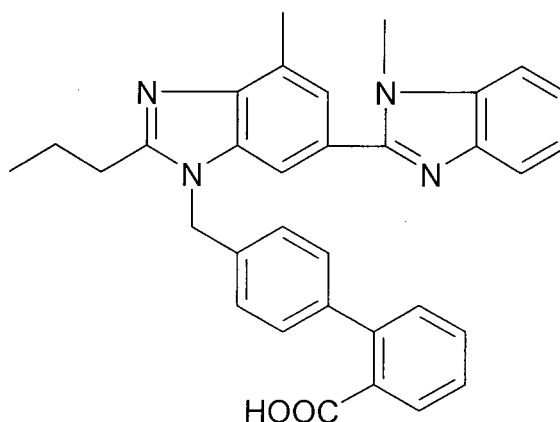
Así, según una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de la insuficiencia crónica renal en gatos, en el que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) a este gato necesitado de dicho tratamiento y en el que dicha insuficiencia renal crónica se caracteriza por una cualquiera de las manifestaciones clínicas listadas en la tabla 2, o cualquiera de sus combinaciones. Por ejemplo, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de gatos con creatina en el plasma $\geq 1,6$ (mg/dl de sangre), y/o con un proteinúrico $\geq 0,2$ (subcategoría UPC), en el que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento.

Una lista comprensiva de antagonistas del receptor de angiotensina II puede encontrarse en las páginas 2 a 22 del documento WO 92/10182 y las páginas 7 a 18 del documento WO 95/26188, que están todos incorporados en la presente memoria como referencia. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se describen entre otros en los documentos EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, WO 02/092081, US 4.355.040, US 4.880.804 y US 6.028.091. Las formas que se mencionan frecuentemente son los sartanos, tales

como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán. Los que se prefieren particularmente según la presente invención son irbesartán, losartán y telmisartán. Todos estos sartanos, o sus sales farmacéuticas o polimorfos son bien conocidas para una persona experta en la materia, y su utilización está dentro del contenido de la presente invención.

Por tanto la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de gatos que padecen una enfermedad generalizada, preferentemente una nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, en el que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento y en el que el antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) se selecciona del grupo consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán, preferentemente de irbesartán, losartán y telmisartán.

El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas descritas en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



El telmisartán está ya comercializado bajo la denominación comercial Micardis® (Boehringer Ingelheim, Alemania) para tratamiento / profilaxis de seres

humanos. Existe en dos formas polimorfas dadas a conocer en los documentos WO 00/43370, US 6.358.986 y US 6.410.742. Las sales sódicas de telmisartán y su solvato, hidrato y hemihidrato se dan a conocer en el documento WO 03/037876.

- 5 Así, según una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, preferentemente de una nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, en el que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente de telmisartán
10 como se mencionó anteriormente. Más preferiblemente dicho telmisartán es Micardis®.

- Como ya se mencionó anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que la utilización de telmisartán con eficacia inhibe la respuesta a la presión del receptor de angiotensina II en gatos. Además, se ha descubierto sorprendentemente que dosis
15 menores de 0,05 mg de telmisartán por kg de peso corporal de gato conducen a una inhibición de la respuesta a la presión sanguínea de aproximadamente 75% en la mayoría de los gatos examinados. Además, se creó un estudio en gatos de laboratorio para investigar el aumento provocado por angiotensina II en la presión sanguínea diastólica antes y después de la administración de telmisartán. Esta prueba se creó
20 para estimar la potencia así como la duración de la acción de los sartanos, en particular de telmisartán en gatos. Aproximadamente 24 horas después de la última dosis oral, las respuestas a la presión sanguínea diastólica para aumentar las dosis intravenosas de angiotensina II se redujeron de manera significativa cuando la dosis diana de telmisartán se comparaba con el placebo. Así podría sacarse en conclusión
25 que la administración de la dosis objetivo, a pesar de la breve vida media de eliminación y de la biodisponibilidad, en el gato administrada una vez al día es capaz de presentar la acción farmacodinámica y la duración deseadas.

- Así, según otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis
30 o el tratamiento de una enfermedad generalizada en los gatos, preferentemente de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, en la que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para este gato necesitado de dicho

tratamiento, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,05 a

5 aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente unos 0,3 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente unos 0,4 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, aún

10 más preferiblemente unos 0,5 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho angiotensina II receptor 1 (AT-1) antagonista es por ejemplo 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ...

15 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1, etc.; ... 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0, etc.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 etc.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 mg/kg de peso corporal. El antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferiblemente telmisartán puede administrarse una o tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada

20 anteriormente.

En los casos cuando se administra antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) por vía parenteral, dicho antagonista del, receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferentemente se administra telmisartán en una dosis de aproximadamente 0,01 a

25 aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,1 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,15 a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal, aún más

30 preferentemente unos 0,2 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,25 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II es por ejemplo 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82,

0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 etc.; 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 3,1, 3,2, 3,3, ... 3,8, 3,9, 4 mg/kg de peso corporal. El antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferiblemente telmisartán puede administrarse una, dos o
5 tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada anteriormente.

En los casos en los que se administra el antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán por vía oral, rectal, nasal o inhalación una dosis de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal se prefiere.
10 Preferiblemente, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,10 a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,20 a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,25 a aproximadamente 7,0 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,25 a aproximadamente 6,0
15 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es por ejemplo 0,03, 0,04, 0,05, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 etc.; 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.;
20 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 etc.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 mg/kg de peso corporal. Telmisartán puede administrarse una, dos o tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada anteriormente.

25 Según otro aspecto de la invención, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, preferiblemente de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, en la que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferiblemente telmisartán o una de
30 sus sales farmacéuticamente aceptables, a este gato necesitado de dicho tratamiento, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz que produce una concentración intravenosa acumulativa de al menos 0,025 mg/kg de peso corporal (bw). Preferentemente, dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II

(AT-1) (sartán), preferentemente telmisartán se administra a la concentración intravenosa acumulativa de al menos 0,05 mg/kg de bw, más preferiblemente de 0,1 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,15 mg/kg de bw aún más preferiblemente 0,2 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,25 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,40 mg/kg de bw, aún más preferentemente 0,5 mg/kg de bw, aún más preferentemente 0,75 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 1 mg/kg de bw. Los límites superiores de la concentración intravenosa acumulativa de aproximadamente 1 mg/kg de bw son muy tolerables, sin embargo, las concentraciones intravenosas acumulativas de hasta 5, 4, 3 y 2 mg/kg de bw están asimismo dentro del contenido de la presente invención así como cualquier concentración intravenosa acumulativa no tóxica adicional mayor de dicho antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) Una persona experta en la materia, en vista de lo dado a conocer en la presente memoria, está facultada para estimar que concentración intravenosa acumulativa no tóxica superior por técnicas habituales.

15

Opcionalmente, el antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferentemente telmisartán puede administrarse en combinación con otros fármacos. Dichos otros fármacos son, por ejemplo bloqueadores del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), beta-bloqueadores (e.g. Atenolol, Carvediol), agentes sensibilizantes cardiotónicos del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan), inhibidores actuales If selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat) y similares. Así, según otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, preferentemente de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, en el que el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferentemente telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con otra sustancia activa, a este gato necesitado de dicho tratamiento, en el que dicha sustancia activa adicional es un bloqueador del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), beta-bloqueador (p. ej. Atenolol, Carvediol), agente sensibilizante cardiotónico del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan), inhibidor actual If selectivo (es decir Cilobradina, Ivabradina), inhibidor de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril);

30

un fármaco contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat) y similares.

- El telmisartán y los demás compuestos activos pueden administrarse por vía oral en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, es decir, pueden formularse con varios vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, caramelos duros, polvos, atomizadores, suspensiones acuosas, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y varios disolventes orgánicos no tóxicos. Además, dichas formulaciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o potenciar su sabor mediante varios agentes del tipo empleado normalmente para tales fines. En general, los compuestos de esta invención están presentes en dichas formas farmacéuticas orales a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición total, en cantidades que son suficientes para proporcionar las dosis unitarias deseadas. Otras formas farmacéuticas adecuadas para los compuestos de esta invención incluyen formulaciones de liberación controlada y dispositivos bien conocidos por aquellos que tienen práctica en la materia.
- Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen varios excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico junto con varios disgregadores tales como almidón y preferentemente almidón de patata o tapioca, ácido algínico y determinados silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden emplearse también agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco o composiciones de un tipo similar al de las cargas en cápsulas gelatina rellenas blandas y duras; incluidos la lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo esencial en éstos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o potenciadores de sabor, materia colorante o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias similares combinaciones de éstos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse de manera adecuada si es necesario, y el diluyente líquido se hizo isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas específicas son especialmente adecuadas para inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea. En relación con esto, los medios acuosos estériles empleados se obtienen fácilmente por las técnicas habituales bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, normalmente se utiliza destilada agua como diluyente líquido y la preparación final se pasa a través de un filtro bacteriano adecuado tal como un filtro de vidrio sinterizado o una tierra de diatomeas o filtro de porcelana no vidriado. Los filtros preferidos de este tipo no incluyen el filtro Berkefeld, el Chamberland y el Asbestos Disk-Metal Seitz, en los que el fluido se aspira a un recipiente estéril con ayuda de una bomba de aspiración. Las etapas necesarias deberían considerarse en toda la preparación de estas soluciones inyectables para asegurar que los productos finales se obtienen en estado estéril.

Para la administración transdérmica de la forma farmacéutica del compuesto o compuestos específicos puede incluir, a modo de ejemplo, soluciones, lociones, pomadas, cremas, geles, supositorios, formulaciones de liberación lenta que limitan la velocidad y por consiguiente dispositivos. Dichas formas farmacéuticas comprenden el compuesto o compuestos específicos y pueden incluir etanol, agua, potenciador de penetración y portadores inertes tales como los materiales productores de gel, aceite mineral, agentes emulsionantes, alcohol bencílico y similares.

Estas combinaciones preformuladas de sustancias activas se incorporan generalmente con uno o más adyuvantes de formulación tales como manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, lactosa, sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), almidón de maíz, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina o almidón, estearato de magnesio, estearilfumarato sódico, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato de polivinilo, agua,

agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como la grasa hidrogenada o sus mezclas adecuadas, en preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o
5 supositorios.

- Los comprimidos pueden obtenerse por ejemplo mezclando la sustancia o sustancias activas con uno o más excipientes y posteriormente comprimiéndolas. Los comprimidos también pueden comprender varias capas. Ejemplos de excipientes son
- 10 • diluyentes inertes tales como manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico y lactosa;
 - disgregadores tales como sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) y almidón de maíz;
 - 15 • aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina o almidón;
 - lubricantes tales como estearato de magnesio, estearilfumarato sódico y talco;
 - agentes para conseguir liberación retardada tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y acetato de polivinilo ; y
20 • colorantes farmacéuticamente permitidos tales como óxidos de hierro coloreados.

Además, si se utiliza telmisartán en combinación con otro fármaco utilizado para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad generalizada, preferentemente de
25 nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica en gatos, la composición farmacéutica según la invención puede ser un kit de piezas que comprende

- (a) un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán o una de sus sales fisiológicamente aceptable y uno o más diluyentes y/o
30 vehículos farmacéuticamente aceptables; y
- (b) un segundo recipiente que contiene otro fármaco utilizado para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad, generalizada preferentemente la crónica renal insuficiencia, o una de sus sales

5

fisiológicamente aceptable y uno o más diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- Un kit preferido de piezas comprende uno o más bloqueadores del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), beta-bloqueadores (e.g. Atenolol, Carvediol), agentes sensibilizantes cardiotónicos del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan) , inhibidores actuales If selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como los derivados de Anfetamina , Sibutramina, Orlistat, Rimonabat) y similares, en el segundo recipiente.
- Según un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a la utilización del antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II preferentemente de telmisartán para la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II para el tratamiento de una enfermedad generalizada en los gatos.
- Preferentemente la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de cardiovasculares enfermedades, tales como la cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, nefropatía crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos similares a la diabetes mellitus. Como se mencionó anteriormente, la nefropatía, crónica preferentemente la insuficiencia renal crónica es la más preferida.
- Los sartanos preferidos son los mencionados a modo de ejemplo anteriormente. La más preferida es la utilización de telmisartán o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como Micardis®. Las dosis preferidas que pueden utilizarse según la invención son las mencionadas anteriormente. Las vías de administración preferidas son la oral, bucal, parenteral, nasal, rectal o tópica, si bien siendo la oral administración la más preferida. La administración parenteral puede comprender inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraesternales y técnicas de infusión.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero los mismos no deberían considerarse como una limitación del alcance de la invención dada a conocer en la presente memoria.

5

Ejemplo 1:

El objetivo de este estudio exploratorio fue investigar el comportamiento farmacocinético en el plasma y la biodisponibilidad absoluta de telmisartán en gatos macho y hembra después de una sola administración oral o intravenosa.

10

En este estudio se utilizaron cuatro gatos domésticos de pelo corto macho y hembra clínicamente sanos (HsdCpb: CADS) con un intervalo de peso corporal de 2,6 a 4,2 kg. Los animales se asignaron al azar a 2 grupos, 2 animales por grupo. El estudio se diseñó como una prueba de cruzamiento 2x2 (es decir, dos periodos, días 1 y 15) en la que el de la prueba artículo de la prueba telmisartán se administró mediante una sola administración oral o intravenosa a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal.

15

Se extrajeron muestras de sangre a 0 h (es decir, antes del tratamiento), 5 (después de la inyección i. v. solamente), 15, 30 y 60 min así como 2, 4, 8, 24, 72 y 96 h después de cada tratamiento. Se efectuaron también observaciones clínicas en estos puntos de tiempo. Se enviaron muestras de plasma al laboratorio analítico y se analizaron allí utilizando un método normalizado. Las concentraciones en el plasma medidas en cada animal se sometieron a varios cálculos farmacocinéticos.

20

25 Los resultados de este estudio pueden resumirse de la manera siguiente:

No se observaron signos clínicos específicos durante el transcurso completo del estudio.

El análisis farmacocinético para telmisartán puso de manifiesto los siguientes resultados:

30

Vía de administración			
Parámetro		oral	i.v.
t max [hora]	media	0,438	-
C max [ng/ml]	media	138,10	-
AUC 0 → ∞ [ng·h/ml]	media	150,426	384,751
AUC 0 → ∞ [ng·h/ml]	media	138,598	375,945
t ½ [hora]	media	2,169	2,252
Cl/f o Cl [ml/min·kg]	media	171,588	45,535
V/f o V [l/kg]	media	20,453	8,856
MRT [hora]	media	1,969	0,789

Los puntos estimados para la biodisponibilidad absoluta fueron 0,316 para AUC 0 → t y 0,336 para AUC 0 → ∞ con intervalos de confianza respectivos al 95% de 0,086 – 1,165 y 0,090 – 1,245. Los datos individuales demostraron que la biodisponibilidad era claramente inferior en el animal nº 101 (es decir, 0,116 para AUC 0 → ∞) en comparación con los demás animales (es decir, 0,387 – 0,582).

El artículo de la prueba telmisartán fue bien tolerado después de una sola administración oral o intravenosa a gatos a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal.

Las concentraciones medias en el plasma aumentaron hasta 15 – 30 min después de la administración oral de telmisartán y disminuyeron rápidamente después. No se pudieron encontrar concentraciones cuantificables en el plasma a las 24 h después de ambas vías, oral e intravenosa.

La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral se observó que era del 33%.

Ejemplo 2:

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de una dosis intravenosa creciente de telmisartán en la respuesta de la presión sanguínea de gatos anestesiados después de la administración de angiotensina II. El punto final del estudio deseado inicialmente

era encontrar una dosis de telmisartán que inhiba $\geq 90\%$ de la respuesta de la presión sanguínea a la angiotensina.

En este estudio se utilizaron cuatro gatos domésticos de pelo corto macho y hembra
5 clínicamente sanos (HsdCpb: CADs) con un intervalo de peso corporal de 2,5 a 3,5 kg. Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico y la anestesia se mantuvo mediante infusión continua del anestésico diluido. Se insertó un catéter en una arteria carótida y se conectó a un transductor de presión para el registro de la presión arterial. Se colocó otro catéter en la vena femoral para la administración de angiotensina II (A2)
10 o del artículo de prueba telmisartán. Se registró la presión sanguínea sistólica y diastólica [mm Hg] en la arteria carótida y se analizó a intervalos discretos como se describe a continuación.

En primer lugar, se registró la presión sanguínea diastólica 6 veces cada 5 minutos. La
15 media de estas 6 medidas se fijó según presión sanguínea de referencia. A continuación dos inyecciones a embolada de A2 se administraron a una dosis de 0,1 $\mu\text{g/kg}$ en un intervalo de 10 min. El máximo aumento en la presión sanguínea diastólica obtenido de la segunda embolada de A2 en comparación con la presión sanguínea de referencia se tomó como respuesta a la presión sanguínea de angiotensina II de
20 referencia (es decir, valor de referencia).

Cinco minutos después de obtener el valor de referencia, se administró la primera inyección de telmisartán. Treinta minutos después se registró la presión sanguínea diastólica, seguida inmediatamente de la inyección a emboladas de A2 a una dosis de
25 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y se obtuvo el máximo aumento en la presión sanguínea diastólica. Este procedimiento hubo de repetirse así pues hasta que se alcanzó el punto final deseado del experimento (es decir, respuesta a la presión de A2 $\leq 10\%$ de la respuesta a la presión de A2 de referencia correspondiente a la inhibición $\geq 90\%$). Durante el transcurso del experimento se ha demostrado que la dosis de telmisartán ha de
30 aumentarse en los puntos de tiempo individuales a fin de aumentar el efecto. Además, el punto final de una inhibición del 90% no pudo alcanzarse en 3 de los 4 animales aún después de varias etapas consecutivas como las descritas anteriormente de modo que el experimento se terminó en estos animales individuales antes. Al final del

experimento, se practicó la eutanasia a los animales anestesiados con una sobredosis de pentobarbital sódico.

5 Los resultados de este estudio pueden resumirse de la manera siguiente (véase la Figura 1):

La presión sanguínea diastólica media de referencia de cada animal varió desde 82 a 99 mm Hg y la respuesta de la presión sanguínea a la angiotensina II de referencia estaba entre 34 y 63 mm Hg.

10

Tras el tratamiento con telmisartán, el tipo de respuesta fue similar en 3 animales (es decir, los animales nº 102, nº 151 y nº 152). En estos animales la máxima inhibición del aumento de la presión sanguínea en comparación con la respuesta a la presión sanguínea por angiotensina II de referencia fue aproximadamente 80 a 95% en
15 contraste con la inhibición del 50% en el animal nº 101.

Sin embargo, la dosis acumulativa final del artículo de la prueba fue solamente 0,1 mg/kg en este animal mientras que esta dosis varió entre 0,34 y 0,4 mg/kg en los demás animales.

20

En el animal nº 101 el efecto máximo de la inhibición del 50% se alcanzó a una dosis acumulativa de 0,05 mg/kg. En los animales nº 102 y nº 152 una inhibición del 73% se alcanzó ya tras la 1ª dosis de 0,04 y 0,02 mg/kg, respectivamente. En el animal nº 151 la máxima inhibición del 73% se alcanzó a una dosis acumulativa de 0,04 mg/kg. En
25 los 4 animales, más aumento de la dosis no produjo apreciablemente mayores efectos que se relacionaron de manera apropiada con el aumento de la dosis adicional

En conclusión, el aumento de las dosis intravenosas del artículo de la prueba telmisartán condujo a una inhibición del aumento de la presión sanguínea diastólica en
30 gatos anestesiados tras la administración de angiotensina II.

Se observó una inhibición del 73% a la dosis acumulativa de 0,04 mg/kg de telmisartán en 3 de los 4 animales. En un animal, una inhibición máxima del 50% se observó a una

dosis acumulativa de 0,05 mg/kg. En los 4 animales, aumentos adicionales de la dosis no producen una relación de la respuesta a la dosis apropiada.

Ejemplo 3:

- 5 El objetivo de este estudio exploratorio al azar, controlado a ciegas fue investigar la seguridad de telmisartán en gatos macho y hembra después de la administración oral repetida durante cuatro semanas.

- 10 Doce gatos domésticos de pelo corto macho y hembra, clínicamente sanos de aproximadamente 1 año de vida (HsdCpb: CADS) con un intervalo de peso corporal de 2. 5 - 5. Se utilizó 1 kg en este estudio. Los animales se asignaron a 3 grupos, 4 animales por grupo. Todos los animales fueron tratados con el artículo de la prueba telmisartán o con el artículo de referencia (es decir, placebo) una vez al día los días 0 a 27. El artículo de prueba/referencia se administró por vía oral a tres niveles diferentes
- 15 de dosis de 0,0 (placebo; grupo I), 1 (grupo II) y 3 (grupo III) mg de telmisartán/kg de peso corporal. Las botellas con el artículo de ensayo/referencia parecían idénticas a excepción del animal nº con objeto de cumplir la prueba a ciegas.

- 20 Se extrajeron muestras de sangre para hematología y análisis químico clínico de los animales los días 1 (es decir, antes del primer tratamiento) y de nuevo los días 3, 7, 14 y 28. Se midieron semanalmente los pesos corporales y se efectuaron registros por electrocardiografía los días 1, 14, 21 y 28. Un examen físico detallado que incluye la determinación de la temperatura rectal y la frecuencia respiratoria se realizó los días 1, 7, 14, 22 y 28. Se determinaron la presión sanguínea sistólica (una vez al día) y la
- 25 frecuencia cardíaca (dos veces al día) cinco días a la semana empezando antes del tratamiento hasta la necropsia. El buen sabor del artículo administrado fue evaluado en varios puntos de tiempo en todo el tratamiento utilizando un sistema de puntuación. El día 28 del estudio, todos los animales se sometieron a necropsia y se examinaron el estómago y los riñones desde un punto de vista histopatológico. Se analizaron los
- 30 parámetros relevantes utilizando procedimientos estadísticos apropiados.

Los resultados de este estudio puede resumirse de la manera siguiente:

No se observaron descubrimientos clínicos claramente atribuibles al tratamiento con el artículo de ensayo durante todo el periodo de estudio.

5 Aunque no se observaron diferencias significativas los resultados de la evaluación del buen sabor pueden indicar un buen sabor ligeramente alterado de la formulación del artículo de la prueba. Sin embargo, el buen sabor fue predominantemente bueno o aceptable en los animales de ambos grupos tratados II y III.

10 Los exámenes físicos y el ECG no pusieron de manifiesto descubrimientos relacionados con el tratamiento en todos los puntos de tiempo de la investigación.

No se observaron diferencias significativas en los pesos corporales, temperatura rectal, frecuencias respiratoria y cardíaca durante el transcurso del estudio.

15 La presión sanguínea sistólica fue significativamente inferior en los grupos II y III tratados comparados con el grupo I de referencia en ocasiones individuales después del inicio del tratamiento. Además, se observaron diferencias de significación en el límite incluyendo el tiempo antes del tratamiento. Los cambios de referencia no pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los grupos tratados y las
20 referencias. Sin embargo, el curso de los valores medios a lo largo del tiempo puede sugerir una tendencia de una ligera reducción de la presión sanguínea sistólica en los grupos II y III comparada con el grupo I desde el día 20 en adelante.

No se observaron diferencias relacionadas con el tratamiento entre los grupos tratados y las t referencias paralelas en los parámetros químicos hematológicos y clínicos que
25 incluyendo el recuento diferencial de leucocitos cada día de examen durante el estudio. El análisis de orina tampoco proporcionó pruebas de ningún efecto del tratamiento.

30 Ninguno animal presentó descubrimiento específico alguno durante la necropsia.

La histopatología puso de manifiesto unos pocos descubrimientos en el estómago y riñones pero no hubo ningún descubrimiento histopatológico considerado asociado al tratamiento.

Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio el número de animales por grupo de tratamiento fue más bien bajo. Teniendo en cuenta este hecho los resultados del presente estudio pueden permitir las conclusiones siguientes:

5

Un mejor sabor ligeramente alterado de la formulación del artículo de la prueba que contiene telmisartán puede identificarse.

10

El curso de los valores medios a lo largo del tiempo puede sugerir una tendencia de una ligera reducción de la presión sanguínea sistólica en los animales tratados con telmisartán hacia el final del periodo del estudio.

15

El artículo de la prueba telmisartán fue bien tolerado después de la administración oral repetida a gatos a dosis de 1 a 3 mg/kg de peso corporal.

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II para
5 la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad
terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 (AT-1) de
angiotensina II para el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos.
2. La utilización según la reivindicación 2, en la que la enfermedad generalizada se
10 selecciona del grupo de cardiovasculares enfermedades, tales como la
cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI),
cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias,
hipertensión generalizada, nefropatía crónica y otras vasculopatías, trastornos
metabólicos similares a la diabetes mellitus.
3. La utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la enfermedad generalizada
15 es la nefropatía crónica.
4. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el
20 antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se selecciona del grupo
consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán,
telmisartán, valsartán, y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
5. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la
25 cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor 1 (AT-1) de
angiotensina II es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso
corporal.
6. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la
30 composición farmacéutica se administra a un sujeto que lo necesita por vía
parenteral a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg de
antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II por kg de peso corporal o por
vía oral, rectal, nasal o de inhalación en una dosis de aproximadamente 0,03 a

aproximadamente 5,0 mg de antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II por kg de peso corporal.

- 5 7. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición farmacéutica se administra a un individuo que la necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz que da como resultado una dosis intravenosa acumulativa del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II de al menos aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal.
- 10 8. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se administra junto con al menos otro fármaco a un gato necesitado de dicho tratamiento.
- 15 9. La utilización según la reivindicación 8, en la que el otro fármaco se selecciona del grupo consistente en bloqueadores del (canal del Ca (p. ej., Amlodipina), beta-bloqueadores (p. ej., Atenolol, Carvediol), agentes cardiotónicos sensibilizantes al Ca (p. ej., Pimobendan, Levosimendan), inhibidores If actuales selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej., ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat).
- 20 10. Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento.
- 25 11. El método según la reivindicación 10, en la que la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de cardiovasculares enfermedades, tales como la cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI),
30 cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, nefropatía crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos similares a la diabetes mellitus.

67

12. El método según la reivindicación 10 u 11, en la que la enfermedad generalizada es la nefropatía crónica.
- 5 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se selecciona del grupo consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal.
- 15 15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el receptor 1 (AT-1) antagonista del de angiotensina II se administra por vía parenteral a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o por vía oral, rectal, nasal o inhalación a una dosis de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.
- 20 16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz que produce una dosis intravenosa acumulativa de al menos 0,025 mg/kg de peso corporal.
- 25 17. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que el método comprende además la administración de al menos otro fármaco a dicho gato necesitado de dicho tratamiento.
- 30 18. El método según la reivindicación 17, en la que el otro fármaco se selecciona del grupo consistente en bloqueadores del canal del Ca (p. ej., Amlodipina), beta-bloqueadores (p. ej., Atenolol, Carvediol), agentes cardiotónicos sensibilizantes al Ca (p. ej., Pimobendan, Levosimendan), inhibidores If actuales selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej., ramipril, benazepril,

enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat).

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método de profilaxis o tratamiento de enfermedades generalizadas en gatos, en el que el método que comprende la
5 administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a un gato necesitado de dicho tratamiento.

10

15

20

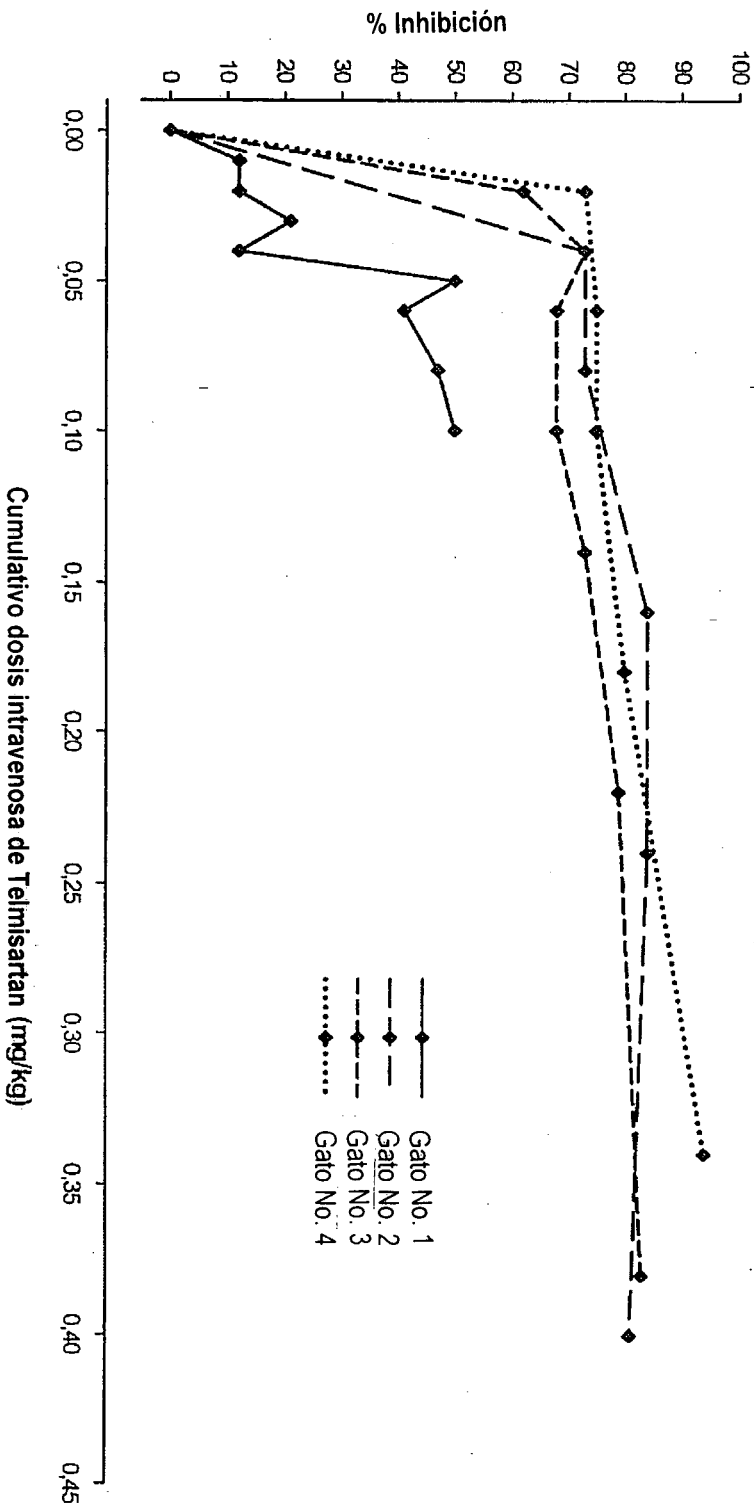
25

30

2

Figura 1:

Inhibición del aumento de la presión sanguínea siguiendo angiotensina II intravenosa



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/41 A61K31/4184 A61P9/00 A61P13/12 A61K45/06

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)
A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 579 862 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]) 28 September 2005 (2005-09-28) claims 1-8 paragraph [0011] - paragraph [0018] -----	1,2,4-7, 10,11, 13-16
X	WO 01/78699 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DAEMMGEN JUERGEN [DE]; GUTH BRIAN [D] 25 October 2001 (2001-10-25) claims 1,6 page 3, paragraph 4 - page 4, line 7 ----- -/--	1,2,4, 10,11,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2008

Date of mailing of the international search report

19/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/060531

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUMARI R ET AL: "Effect of Pre- and Posttreatment of Losartan in Feline Model of Myocardial Ischemic-Reperfusion Injury" METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY 2004 SPAIN, vol. 26, no. 1, 2004, pages 39-45, XP008075575 ISSN: 0379-0355 page 39, column 2 page 44, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 3 -----	1,4-7, 10,13-16
X	STEBBINS CHARLES L ET AL: "Spinal angiotensin II influences reflex cardiovascular responses to muscle contraction" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 269, no. 4 PART 2, 1995, pages R864-R868, XP008075571 ISSN: 0002-9513 page R865, column 1, paragraph 2 table 1 page R866, column 2, paragraph 3 -----	1,2,4-6, 10,11, 13-15
X	CHAMPION HUNTER C ET AL: "Analysis of the effects of candesartan on responses to angiotensin II in the hindquarters vascular bed of the cat" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 10, no. SUPPL. 11, January 1999 (1999-01), pages S101-S103, XP008075569 ISSN: 1046-6673 page S103, column 2, paragraph 2 page S101, column 1, paragraph 1 - paragraph 2 -----	1,2,4-7, 10,11, 13-16
X	CINGOLANI HORACIO E ET AL: "The positive inotropic effect of angiotensin II: role of endothelin-1 and reactive oxygen species." HYPERTENSION APR 2006, vol. 47, no. 4, April 2006 (2006-04), pages 727-734, XP008075568 ISSN: 1524-4563 figure 6 page 733, column 1, paragraph 1 ----- -/--	1,2,4, 10,11,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060531

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARRISON E A ET AL: "[Pro<11>,D-Ala<12>]angiotensin I has rapid onset vasoconstrictor activity in the cat" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY - ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 1997 UNITED STATES, vol. 273, no. 6 36-6, 1997, pages E1059-E1064, XP008075565 ISSN: 0193-1849 abstract page E1061, column 2, paragraph 2 table 1 page E1064, column 1, paragraph 2	1,2,4-7, 10,11, 13-16
X	ASIEDU-GYEKYE I J ET AL: "Does Losartan prevent cerebral edema? A preliminary study using a vascular compartment model" MEDICAL SCIENCE MONITOR, MEDISCIENCE PUBLIKACJE NAUKOWE, WARZAW, PL, vol. 9, no. 3, March 2003 (2003-03), pages BR127-BR130, XP002311102 ISSN: 1234-1010 the whole document	1,2,4,5, 7,10,11, 13,14,16
A	MATHUR S ET AL: "Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats" AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH 2004 UNITED STATES, vol. 65, no. 7, 2004, pages 1006-1013, XP008075574 ISSN: 0002-9645	

74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060531

Box No. 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 10-16 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 No. 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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and; where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7,10-16 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, alone, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

2. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with Ca-channel blockers, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

3. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with beta-blockers, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

4. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with cardiotonic-Ca-sensitising agents, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

5. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with selective If-current inhibitors, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

6. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with ACE inhibitors, for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

7b

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

7. claims: 1-18 (partially)

Use of an angiotensin II receptor 1 antagonist, namely a sartan, in particular one of the compounds of claim 4, in combination with anti-obesity drugs for treating a systemic disease in cats, namely a cardiovascular disease, a heart disease or chronic kidney disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060531

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1579862	A	28-09-2005	AR 048588 A1	10-05-2006
			AU 2005226906 A1	06-10-2005
			BR PI0509086 A	21-08-2007
			CA 2558314 A1	06-10-2005
			CN 1929845 A	14-03-2007
			WO 2005092343 A1	06-10-2005
			JP 2007529562 T	25-10-2007
			KR 20060135913 A	29-12-2006
WO 0178699	A2	25-10-2001	AT 330588 T	15-07-2006
			AU 7048401 A	30-10-2001
			BG 107103 A	30-04-2003
			BR 0109996 A	27-05-2003
			CA 2404120 A1	25-10-2001
			CN 1422153 A	04-06-2003
			CZ 20023752 A3	12-03-2003
			DE 10018401 A1	25-10-2001
			DK 1276476 T3	14-08-2006
			EE 200200590 A	15-04-2004
			EP 1276476 A2	22-01-2003
			ES 2266216 T3	01-03-2007
			HR 20020815 A2	31-12-2004
			HU 0300917 A2	28-08-2003
			JP 3905386 B2	18-04-2007
			JP 2003535050 T	25-11-2003
			MX PA02009935 A	12-02-2003
			NO 20024924 A	11-10-2002
			NZ 521934 A	31-05-2007
			PL 357827 A1	26-07-2004
			PT 1276476 T	29-09-2006
			SK 14582002 A3	04-03-2003
			TR 200202326 T2	21-03-2003
			UA 78679 C2	25-04-2007
			US 2004014795 A1	22-01-2004
			US 2007155679 A1	05-07-2007
			YU 76902 A	25-05-2006
			ZA 200208162 A	17-10-2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim Am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 July 2008 (23.07.2008)	Eingang CD Patents 15 Aug 2008	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2132/PCT	Set No: X Yes:	
International application No. PCT/EP2007/060531	International filing date (day/month/year) 04 October 2007 (04.10.2007)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address
STARK, Marcus
Armenruhstr. 18
65203 Wiesbaden
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address
STARK, Marcus
Brüder-Grimm-Str. 43
55218 Ingelheim
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Tolu Catherine

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 06121905.1 06/10/2006 EP	(51) Int Cl: A61K 031/041 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH (72) Inventor(es) MARCUS STARK Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/05/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/10/2007 No. de solicitud PCT/EP2007/060531	(87) Publicación internacional Fecha: 10/04/2008 N° publicación: WO 2008/040774 A3
(54) Título: ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA LA PREVENCIÓN O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS EN GATOS	

Reivindicación(es):

1. Utilización de un antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II para la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II para el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos.

2. La utilización según la reivindicación 2, en la que la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de enfermedades cardiovasculares, tales como la cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, nefropatía crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos similares a la diabetes mellitus.

3. La utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la enfermedad generalizada es la nefropatía crónica.

4. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se selecciona del grupo consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal.

6. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica se administra a un sujeto que lo necesita por vía parenteral a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg de antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II por kg de peso corporal o por vía oral, rectal, nasal o de inhalación en una dosis de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5,0 mg de antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II por kg de peso corporal.

7. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición farmacéutica se administra a un individuo que la necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz que da como resultado una dosis intravenosa acumulativa del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II de al menos aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal.

8. La utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II se administra junto con al menos otro fármaco a un gato necesitado de dicho tratamiento.

9. La utilización según la reivindicación 8, en la que el otro fármaco se selecciona del grupo consistente en bloqueadores del (canal del Ca (p. ej., Amlodipina), beta-bloqueadores (p. ej., Atenolol, Carvediol), agentes cardiotónicos sensibilizantes al Ca (p. ej., Pimobendan, Levosimendan), inhibidores If actuales selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej., ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat).

10. Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad generalizada en gatos, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento.

11. El método según la reivindicación 10, en la que la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de cardiovasculares enfermedades, tales como la cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, nefropatía crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos similares a la diabetes mellitus.

12. El método según la reivindicación 10 u 11, en la que la enfermedad generalizada es la nefropatía crónica.

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,783
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 04484 - 841-016-1.

81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,705
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 DTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 04484-841-016-1.

82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,706
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 0448A-8A1-016-1.

83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,707
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19774650	30/03/2009	45,049,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 04984 - 841 - 016 - 1



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
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 ☐

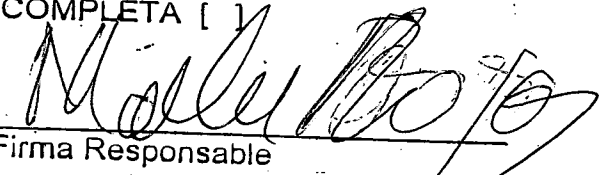
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-035442- -00000-0000

Fecha: 2009-04-06 17:12:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Carrera 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGLEHEIM VETMEDICA GMBH

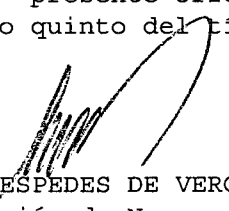
REFERENCIA	Radicación No.	9 35442
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/060531
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 5647

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 15 MAYO 2009
adpall