

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: MARTI, Erwin

Dirección: Im Langen Loh 181, CH-4054 Basilea, Suiza

Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/EP03/01047

Fecha

Febrero 3, 2003

Publicación Internacional No

WO 03/066606 A1

Fecha

Agosto 14, 2003**TÍTULO (54)**SALES DE VALSARTAN.

7

Clasificación Internacional (51)C07D 257/04AGIK31/41**3— Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de
América

(32) Fecha

Febrero 4, 2002

(31) Número de Solicitud

60/354,199

Comprobante de pago No.

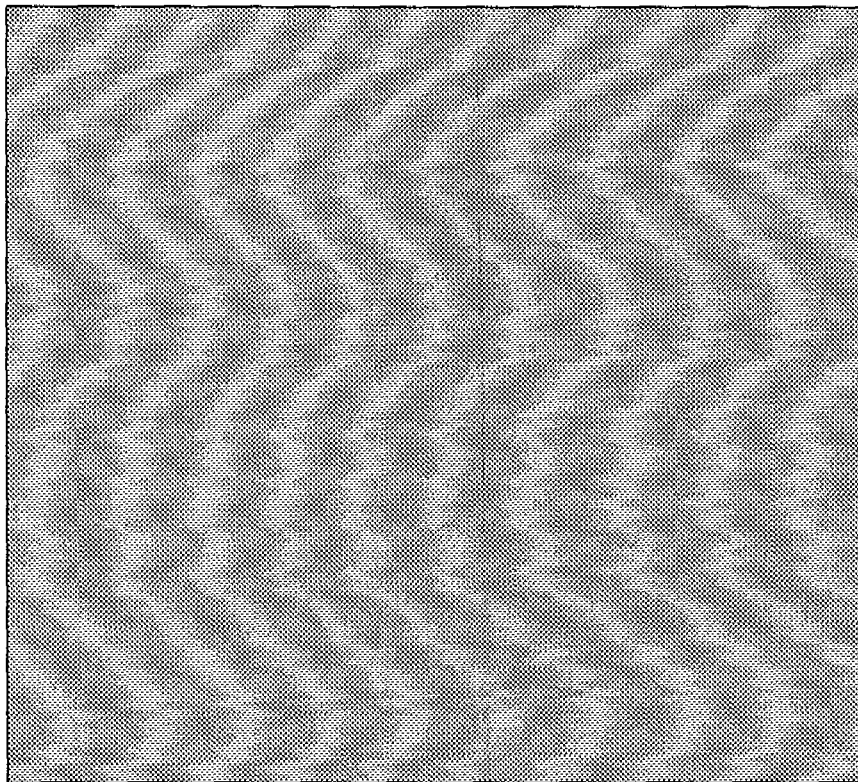
04 - 59.209

Fecha

Julio 27, 2004

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: UMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: [Firma manuscrita]

C.C. 39.779.452 DE H. 19. 08.220

As. 27.05.17

27
3705

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04086386 00000000 Folios: 161
Fecha (AMD): 2004-09-02 16:42:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 59,209
FECHA : JULIO 27 DE 2004

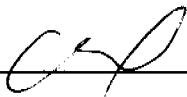
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23289359	27/07/2004	7,142,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

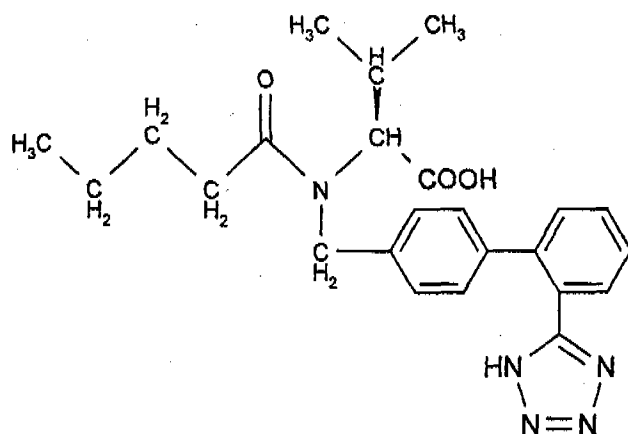
Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " **SALES DE**
VALSARTAN".

Clase: C07D 257/04


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

RESUMEN

La invención se refiere a nuevas formas de sales de valsartan o cristalinas, también sales de valsartan parcialmente cristalinas y
5 amorfas, la producción y el uso respectivos, y preparaciones farmacéuticas que contienen dicha sal (Fórmula I).

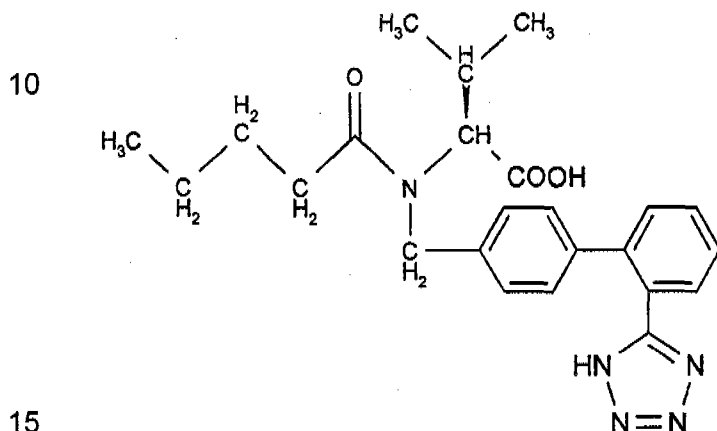


(I)

SALES DE VALSARTAN

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a nuevas sales adicionales e hidratos de sal del antagonista del receptor AT_1 , (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amina (valsartan) de la fórmula:



(I).

El ingrediente activo valsartan es el ácido libre que se describe específicamente en EP 0443983, especialmente en el Ejemplo 16; tiene dos átomos de hidrógeno ácido: (i) el átomo de hidrógeno (átomo H) del grupo carboxilo, y (ii) aquel del anillo de tetrazol. Por consiguiente, un átomo H ácido (principalmente el átomo H de carboxilo) o ambos átomos H ácidos pueden ser reemplazados por un catión monovalente o de valencia superior, por ejemplo, divalente.

25 También se forman sales mezcladas.

EP 443983 no describe ninguna sal específica o solvato de sal, por ejemplo, hidratos, del valsartan. Tampoco, menciona ninguna propiedad especial de sales o solvatos de sal, por ejemplo, hidratos. Mientras tanto, el ingrediente activo valsartan ha sido introducido
5 como un agente anti-hipertensor en una serie de países bajo el nombre comercial de DIOVAN.

El ácido libre de valsartan tiene un punto de fusión en un crisol cerrado de 80 a 95°C y en un crisol abierto de 105 a 110°C y una entalpía de fusión de 12 kJ/mol. La rotación óptica específica es de
10 $[\alpha]^{20}_D = (-70 \pm 2)^\circ$ medida para la concentración de $c = 1\%$ en metanol.

La densidad de los cristales de valsartan y los hidratos de sal se determinó a través de un picnómetro de helio (Accupyc 1330 of Micromeritics, Norcross, GA, USA). La densidad para los cristales del ácido libre de valsartan es de 1.20 ± 0.02 .

15 El diagrama de difracción de rayos X consiste esencialmente de una reflexión de rayos X difusa, muy amplia; el ácido libre, por lo tanto, se caracteriza como casi amorfo bajo rayos X. El punto de fusión enlazado con la entalpía de fusión medida de 12 kJ/mol inequívocamente confirma la existencia de una disposición residual
20 considerable en las partículas o dominios estructurales del ácido libre de valsartan.

Existe la necesidad de formas de valsartan más estables, por ejemplo, cristalinas, las cuales, por ejemplo, aún sean más fáciles de manejar en los procedimientos de secado o de granulación después
25 de la etapa final del procedimiento de preparación química, y

también en los pasos para preparar las formulaciones farmacéuticas y conducir a una mejora del procedimiento para la fabricación de la sustancia de fármaco. Se han hecho muchos intentos fútiles para encontrar formas mejoradas a través de la formación de sal, las formas idealmente siendo las más cristalinas posible, así como física y químicamente estables. Solamente las sales de acuerdo con la presente invención, incluyendo tanto las sustancias asignadas aquí como materiales de partida, existen los solvatos, por ejemplo, hidratos y formas polimorfas de los mismos que exhiben las propiedades mejoradas deseadas.

La formación de sales e hidratos de sal de valsartan con las propiedades ventajosas deseadas ha probado ser difícil. En la mayoría de los casos, por ejemplo, se han obtenido sales amorfas con pequeña estabilidad (tales como espumas duras, ceras o aceites). La extensa investigación ha mostrado que las sales adicionales hidratos de sal de valsartan de acuerdo con la invención ha probado ser particularmente ventajosa comparadas con el ácido libre de valsartan.

Los objetos de la presente invención son sales e hidratos de sal de valsartan que se seleccionan del grupo de metales alcalinotérreos que consisten de la sal de magnesio y la sal de calcio, así como mezclas de sal, o respectivamente, una forma amorfa, un solvato, en especial un hidrato, así como su forma polimorfa, la producción y uso respectivos, y las preparaciones farmacéuticas que contienen dichas sales.

Las mezclas de sal son (i) formas de sal individuales de diferentes cationes seleccionados del grupo anterior, o (ii) mezclas de aquellas formas de sal individuales que existen por ejemplo, en la forma de conglomerados, o (iii) mezclas de una sal individual o un
5 hidrato de sal que consiste de fases físicas diferentes tales como varias formas polimórficas, de hidratos diferentes o también en anhidrato, de formas amorfas diferentes o (iv) mezclas de cualquier forma listada de bajo (I), (II) y (III) entre sí.

Las sales preferidas, por ejemplo, se seleccionan de la sal de
10 calcio de valsartan en formas cristalina y amorfa, especialmente en forma de hidrato, principalmente los tetrahidratos, trihidratos, monohidrato, el di-(sal de calcio de valsartan)pentahidrato, el anhidrato, sus formas amorfas; la sal magnesio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente
15 los hexahidratos, los trihidratos, el monohidrato, el anhidrato, y sus formas amorfas.

Las sales de acuerdo con la invención preferiblemente existen en una forma aislada y esencialmente pura, por ejemplo, en un grado de pureza química de >95%, de preferencia >98%, principalmente
20 >99%. La pureza del enantiómero de las sales de acuerdo con la invención es de >98%, de preferencia >99%.

Comparadas con el ácido libre, las sales de acuerdo con la invención, o las formas amorfas, solvatos tales como hidratos de sal, y también sus formas polimorfas correspondientes, tienen
25 propiedades inesperadamente ventajosas. Bajo condiciones dadas,

las sales cristalinas y los hidratos de sal cristalina tienen un punto de fusión claro, el cual está enlazado con una entalpía de fusión endotérmica, marcada. Las sales cristalinas, los hidratos de sal, las formas amorfas y sus mezclas de acuerdo con la invención tienen una estabilidad limitada, es decir, como el sólido, tienen una escala de estabilidad restringida. Para ser estabilizadas, requieren de ciertas medidas que pueden lograrse, por ejemplo, a través de formulaciones galénicas.

Además, tanto las sales cristalinas como las sales amorfas y los hidratos de sal de acuerdo con la invención tienen un alto grado de disociación en el agua y de esta manera una solubilidad en agua sustancialmente mejorada. Estas propiedades son ventajosas, ya que, por un lado, el procedimiento de disolución es más rápido y, por otro lado, una cantidad más pequeña de agua se requiere para dichas soluciones. Además, entre más alta pueda ser la solubilidad en agua, bajo ciertas condiciones, también se conduce a una disponibilidad biológica incrementada de las sales o hidratos de sales del caso de formas de dosis sólidas. Las propiedades mejoradas son benéficas especialmente para los pacientes.

La alta cristalinidad de ciertos hidratos de sal permite el uso de una selección de métodos analíticos, especialmente los varios métodos de rayos X y/o el espectro infrarrojo, preferiblemente a través de ATR-IR (Reflexión Total Atenuada-Espectroscopia Infrarroja), el uso de ambos métodos permite un análisis claro y simple de su liberación al hacerse. Este factor también es de gran

10
10

importancia para la calidad de la sustancia activa y sus formas galénicas durante la producción, almacenamiento y administración a los pacientes.

La invención, por consiguiente, se refiere a sales amorfas
5 cristalinas, y también parcialmente cristalinas o hidratos de sal de valsartan.

Así como los solvatos, tales como hidratos, la invención también se refiere a formas polimorfas de las sales de acuerdo con la invención.

10 Los solvatos y también los hidratos de las sales de acuerdo con la invención pueden estar presentes, por ejemplo, como mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-solvatos o hidratos, respectivamente. Los solvatos e hidratos también pueden consistir de relaciones estequiométricas, por ejemplo, con 2, 3, 4 moléculas de sal por
15 solvato o por moléculas de hidratos. Otra posibilidad por ejemplo, es que dos moléculas de sal son estequiométricas con relación a 3, 5, 7 moléculas de solvente o de hidrato. Los solventes utilizados para la cristalización, tales como alcoholes, especialmente metano, etanol, aldehídos, cetonas, especialmente acetona, ésteres, por ejemplo,
20 acetato de etilo, pueden ser embebidos en la estructura cristalina del cristal. Se prefieren los solventes farmacéuticamente aceptables. El grado al cual un solvente o agua seleccionada conduce a un solvato o hidrato en la cristalización y los pasos subsecuentes del procedimiento o conduce directamente al ácido libre generalmente no
25 se pueden pronosticar y depende de las combinaciones de las

condiciones del procedimiento y las varias interacciones entre valsartan y el solvente seleccionado, especialmente agua. La estabilidad respectiva de los sólidos cristalinos o amorfos resultantes en la forma de sales, solvatos de sal o hidratos de sal, debe ser determinada a través de experimentación. De esta manera, no es posible enfocarse solamente en la composición química y la relación estequiométrica de las moléculas en el sólido resultante, ya que bajo estas circunstancias ambos sólidos cristalinos diferentes y sustancias amorfas diferentes pueden ser producidas.

Los hidratos de sal de la descripción para los hidratos correspondientes pueden ser preferidos, ya que las moléculas de agua en la estructura de cristal se unen a través de fuertes fuerzas intermoleculares y de esta manera representan un elemento esencial de la formación de estructura de estos cristales que, en parte, son extraordinariamente estables. Sin embargo, las moléculas de agua también están existiendo en estructuras cristalinas de ciertos cristales que se unen a través de fuerzas intermoleculares más bien débiles. Dichas moléculas de agua están más o menos integradas en la formación de estructura de cristal, pero a un efecto energético más bajo. El contenido de agua en los sólidos amorfos, en general, puede ser claramente determinado, como en los hidratos cristalinos, pero pesadamente depende de las condiciones de secado y ambientales. En contraste, en el caso de hidratos estables, existe claras relaciones estequiométricas entre la sustancia activa farmacéutica y el agua. En muchos casos, existen relaciones que no

llenar completamente el valor estequiométrico, normalmente se acerca a valores más bajos comparado con la teoría debido a la imperfección de ciertos defectos del cristal. La relación de moléculas orgánicas a moléculas de agua para el agua de unión más débil puede variar a un grado considerable, por ejemplo, a un extendiéndose desde la forma anhidra a través de mono-, di-, tri-, o tetra-hidratos. Por otro lado, en sólidos amorfos, la clasificación de estructura molecular del agua no es estequiométrica; la clasificación, sin embargo, también puede ser estequiométrica solo por oportunidad.

En algunos casos, no es posible clasificar la exacta estequiometría de las moléculas del agua, debido a que se forman estructuras de capa, por ejemplo, en las sales de metal alcalino, especialmente en la sal de potasio, de manera que las moléculas de agua embebidas no pueden ser determinadas en forma definida.

Para los sólidos cristalinos que tienen una composición química idéntica, las estructuras de cristal resultantes diferentes se resumen por el término polimorfismo.

Cualquier referencia anterior y después, a las sales de acuerdo con la invención se debe entender que se hace referencia también a los solvatos correspondientes, tales como hidratos y modificaciones polimorfas, y también formas amorfas, según sea apropiado y expediente.

El hidrato de sal particularmente preferido es el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan en la forma polimórfica $A_{1,Ca}$. En un

recipiente de especímenes cerrado, para una velocidad de calentamiento de $T_r = 10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, tiene un punto de fusión de $190 \pm 1.5^\circ\text{C}$ y una entalpía de fusión de $79 \pm 4 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$. El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{1,\text{Ca}}$ no es estable al punto de fusión tanto con respecto al agua del hidrato y de esta manera con respecto a la estructura química y física de la molécula. El punto de fusión indicado es punto de fusión del hidrato que solamente puede ser medido en recipiente de especímenes cerrado. Se utilizaron recipientes o contenedores de oro con un espesor de pared de 0.2 mm. Después de cargar muestras de entre 2 y 4 mg de la sal de hidrato, se sellaron a través de soldadura en frío. Estos recipientes de oro tienen un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitros. Las cantidades de la muestra y el volumen de los contenedores presurizados deben ser convenientemente adaptadas, de manera que una fuerte deshidratación de los hidratos de sal no puede presentarse durante la medición del punto de fusión. La presión parcial del agua a 191°C es de aproximadamente 13 barías, de manera que con un recipiente o contenedor abierto en DSC (calorímetro de exploración diferencial) durante la medición del punto de fusión se presenta la conversión al anhidrato. Tanto el alto punto de fusión del hidrato como la cantidad de entalpía de fusión son una expresión de la estabilidad excepcional de la estructura cristalina del cristal de la forma $A_{1,\text{Ca}}$ del tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan. Estas dos características termodinámicas ilustran las propiedades físicas ventajosas, comparadas con el ácido

14 14

libre, con los dos datos correspondientes, principalmente un punto de fusión en un sistema cerrado de 90°C y una entalpía de fusión de 12 kJ·Mol⁻¹. Estos datos termodinámicos, junto los datos de rayos X, prueban la alta estabilidad de esta estructura cristalina de cristal.

- 5 Son la base para la resistencia física y química especial del tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de la forma polimórfica A_{1, Ca} n.

Se presentó la medición del espectro infrarrojo a través de ATR-IR (Reflexión Total Atenuada-Espectroscopia Infrarroja) 10 utilizando el instrumento Spektrum BX de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield Bucks, Inglaterra.

El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan A_{1, Ca} tiene las siguientes bandas de absorción expresadas en número de ondas recíprocos (cm⁻¹):

- 15 3594 (w); 3308 (w); 3056 (w); 2960 (m); 2871 (w); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1319 (m); 1274 (m); 1242 (w); 1211 (m); 1180 (m); 1149 (w); 1137 (m); 1105 (m); 1099 (m); 1012 (m); 1003 (m); 974 (m); 965 (w); 955 (w); 941 (w); 863 (w); 856 (w); 844 (m); 823 (m); 791 (m); 784 (m); 20 758 (m); 738 (st); 698 (m).

Las intensidades de las bandas de absorción se indican como sigue: (w) = débil; (m) = media y (st) = intensidad fuerte.

- Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR para la forma polimórfica A_{1, Ca} del tetrahidrato de la sal 25 de calcio de valsartan se muestran a través de los siguientes valores

expresados en números de ondas recíprocos (cm^{-1}): 3307 (w); 2960 (m); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1319 (m); 1274 (m); 1211 (m); 1180 (m); 1137 (m); 1012 (m); 1003 (m); 974 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m). El
5 margen de error para todas las bandas de absorción de ATR-IR es de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

El contenido de agua en teoría es de 13.2% para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan. Al utilizar el termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT USA), el contenido de agua se
10 determinó para la forma polimórfica $A_{1,\text{Ca}}$ entre 25°C y 225°C como 12.3%. Se calculó una fórmula total a partir de esto $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{2-} \text{Ca}^{2+} \cdot (3.7 \pm 0.2) \text{H}_2\text{O}$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el
15 tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan, $A_{1,\text{Ca}}$, como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Los resultados se ilustran en el Cuadro 1.

16
16CUADRO 1

	Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
	25	1.1 ± 0.5
5	50	3.3 ± 0.5
	75	5.1 ± 0.5
	100	9.6 ± 1.0
	125	12.2 ± 0.5
	150	12.9 ± 0.5
	175	13.2 ± 0.5
10	200	13.3 ± 0.5
	225	13.4 ± 0.5
	250	13.3 ± 0.5
	275	13.7 ± 0.5

Una característica esencial para la calidad de una sustancia pura activa tanto para los procedimientos físicos como químicos tales como secado, tamización, molienda, y como en los procedimientos galénicos que se realizan con excipientes farmacéuticos, principalmente en procedimientos de mezclado, de granulación, de secado por aspersión, de formación de tabletas, es la absorción de agua o pérdida de agua de esta sustancia activa dependiendo de la temperatura y de la humedad relativa del ambiente en cuestión. Con ciertas formulaciones, el agua libre y unida es sin duda introducida con excipientes y/o el agua es agregada a la masa del procedimiento por las razones asociadas con el procedimiento de formulación respectivo. De esta manera, la

17
18
sustancia activa farmacéutica queda expuesta durante la producción y procedimientos galénicos durante periodos de tiempo de hasta varias horas o aún días al agua libre de diferente actividad (presión de vapor parcial), la cual principalmente depende de la temperatura.

5 Sin embargo, fácilmente es posible alcanzar una forma de hidrato bien definida en la producción de la sustancia activa así como en la formulación de sal de valsartan después de cierto tiempo de equilibrio más bien bajo condiciones constantes con respecto a la temperatura y a la humedad relativa.

10 Otra caracterización del tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan se efectúa utilizando los intervalos de plano entre la estructura de cristal determinados a través de un patrón de polvo de rayos X. Se realizó la medición de los patrones de polvo de rayos X con una cámara Guinier (FR 552 de Enraf Nonius, Delft, NL) en una
15 película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación Cu-Ka₁ a temperatura ambiente. La evaluación de las películas para el cálculo de los intervalos de plano entre la estructura de cristal se hizo tanto visualmente como a través de un explorador Line-Scanner (Johansson Täby, S), y se determinaron simultáneamente las
20 intensidades de reflexión.

La caracterización preferida del tetrahidrato de sal de calcio de valsartan A_{1,ca} se obtiene a partir de los intervalos de plano entre la estructura de cristal d de los diagramas de difracción de rayos X averiguados, por lo que, en lo siguiente, se indican valores
25 promedios con los límites de error apropiados.

Las intensidades se proporcionan entre corchetes con la siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 16.2 ± 0.3 (vst), 11.4 ± 0.2 (vw), 9.9 ± 0.2 (w), 9.4 ± 0.2 (vw), 8.06 ± 0.1 (vw), 7.73 ± 0.1 (vw), 7.05 ± 0.1 (vw), 6.50 ± 0.05 (vw), 6.36 ± 0.05 (vw), 5.82 ± 0.05 (w), 4.94 ± 0.05 (vw), 4.73 ± 0.05 (vw), 4.33 ± 0.05 (vw), 4.17 ± 0.05 (vw), 4.13 ± 0.05 (vw), 3.93 ± 0.05 (vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura de cristal:

d en [Å]: 16.2 ± 0.3, 11.4 ± 0.2, 9.9 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 8.06 ± 0.1, 7.05 ± 0.1, 6.50 ± 0.05, 5.82 ± 0.05, 4.94 ± 0.05, 4.72 ± 0.05, 4.33 ± 0.05, 4.17 ± 0.05, 4.13 ± 0.05, 3.93 ± 0.05.

Otra forma polimórfica del tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan es la forma de estado sólido A_{2,Ca}. El punto de fusión de la forma A_{2,Ca} es de 195 ± 1.5°C y la entalpía de fusión es de 98 ± 9 kJ·Mol⁻¹. El punto de fusión indicado es un punto de fusión de hidrato que solamente puede ser medido en un recipiente o contenedor de espécimen raro. Se utilizaron contenedores de oro y cargas de muestra de entre 2 y 4 mg de la sal de hidrato. La velocidad de calentamiento aplicada es de T_r = 10 K·min⁻¹. Para detalles ver más explicaciones para la forma A_{1,Ca}. El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan A_{2,Ca} revela la siguiente pérdida de agua como una función de temperatura utilizando el instrumento termogravimétrico

TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso se ilustra en el Cuadro 2.

5

CUADRO 2

10

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0 ± 0.3
50	0.1 ± 0.3
75	0.5 ± 0.5
100	4.9 ± 0.5
125	11.2 ± 0.5
150	12.2 ± 0.5
175	12.6 ± 0.5
200	12.7 ± 0.5
225	12.8 ± 0.5
250	12.8 ± 0.5
275	13.0 ± 0.5

15

El contenido de agua teórico es para un tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan que es de 13.2%. El tetrahidrato de la forma $\text{A}_{2,\text{Ca}}$ tiene un contenido de agua ligada a 225°C determinado como una pérdida de peso de 12.8% y la fórmula total se calcula a partir de $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{2-} \cdot \text{Ca}^{2+} \cdot (3.9 \pm 0.2) \text{H}_2\text{O}$.

Una caracterización de estado sólido de la sal de calcio de valsartan en la forma del tetrahidrato $\text{A}_{2,\text{Ca}}$ se logra a través de un patrón de polvo de rayos X y a través de las evaluación de las

25

reflexiones en los intervalos de plano entre la estructura de cristal. Las mediciones se hicieron sin explicaciones específicas con una cámara Guinier (FR 552 de Enraf Nonius, Delft, NL) en una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación Cu-K α , a temperatura ambiente. La evaluación de las películas para el cálculo de los intervalos de plano entre la estructura de cristal se hizo tanto visualmente como a través de un explorador de línea (Johansson Täby, S), y se determinaron simultáneamente las intensidades de reflexión. La caracterización preferida del tetrahidrato de sal de calcio de valsartan A_{2,ca} se obtiene a partir de los intervalos de plano entre la estructura de cristal d de los diagramas de difracción de rayos X averiguados, por lo que, en lo siguiente, se indican valores promedios con los límites de error apropiados. Las intensidades se proporcionan entre corchetes con la siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 16.2 $\pm$ 0.3 (vst), 9.9 $\pm$ 0.2 (w), 9.4 $\pm$ 0.2 (vw), 8.05 $\pm$ 0.1 (vw), 7.72 $\pm$ 0.1 (vw), 7.04 $\pm$ 0.1 (vw), 6.49 $\pm$ 0.05 (vw), 5.82 $\pm$ 0.05 (w), 4.94 $\pm$ 0.05 (vw), 4.73 $\pm$ 0.05 (vw), 4.34 $\pm$ 0.05 (vw), 4.13 $\pm$ 0.05 (vw), 3.93 $\pm$ 0.05 (vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura de cristal:

d en [Å]: 16.2 $\pm$ 0.3, 9.9 $\pm$ 0.2, 8.05 $\pm$ 0.1, 7.04 $\pm$ 0.1, 6.49 $\pm$ 0.05, 5.82 $\pm$ 0.05, 4.94 $\pm$ 0.05, 4.13 $\pm$ 0.05, 3.93 $\pm$ 0.05.

Una nueva sustancia se ha encontrado como la forma polimórfica de un trihidrato de la sal de calcio de valsartan nombrada como $B_{1,Ca}$. El punto de fusión de la sustancia $B_{1,Ca}$ se midió en una celda de muestra cerrada con una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹ como $T_{fus} = 175 \pm 3^\circ\text{C}$ y la entalpía de fusión de la muestra parcialmente cristalina es de $12 \pm 4 \text{ kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$.

El contenido de agua teórico es de 10.24% para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan. Al utilizar el instrumento termogravimétrico TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA), el contenido de agua se determinó para la forma polimórfica $B_{1,Ca}$ como $9.9 \pm 0.4\%$. Se calculó una fórmula total a partir de esta forma polimórfica de el trihidrato de la sal de calcio de valsartan $(C_{24}H_{27}N_2O_3)^{2-}Ca^{2+} \cdot (2.9 \pm 0.3) H_2O$.

Al utilizar la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el trihidrato de sal de calcio de valsartan en la forma polimórfica $B_{1,Ca}$ como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. Los resultados se ilustran en el Cuadro 3.

CUADRO 3

Temperatura [$^{\circ}$ C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.4 ± 0.3
50	2.0 ± 0.5
75	4.0 ± 0.5
100	6.3 ± 0.5
125	8.5 ± 0.5
150	9.5 ± 0.5
175	9.7 ± 0.5
200	9.9 ± 0.5
225	9.9 ± 0.5
250	10.0 ± 0.5
275	10.3 ± 0.5

Una caracterización de estado sólido de trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{1,Ca}$ se realizó preferiblemente a través de patrones de polvo de rayos X con la evaluación de los intervalos de plano entre la estructura de cristal. Se realizaron las mediciones con dos muestras de trihidrato $B_{1,Ca}$ de la sal de calcio de valsartan y con dos diferentes instrumentos. El primer instrumento utilizado fue una cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL, equipado con un anexo de temperatura baja y media de Anton Paar GmbH, A-8054 Graz, Austria. El segundo instrumento es un difractómetro de polvo PW 1710 también de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL. Se utilizaron dos mediciones paralelas con una muestra de referencia, principalmente un tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan para

calibrar el difractómetro de polvo PW 1710 con una cámara Guinier (FR 552 de Enraf Nonius, Delft, NL) en una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación Cu-Ka₁. Las correcciones para los intervalos de plano entre la estructura de cristal para alcanzar los valores de la cámara Guinier del difractómetro de polvo PW 1710 variaron de +0.55 Å para un valor d de 16 Å a + 0.02 Å para un valor d de 5.7 Å. No fue necesaria ninguna corrección para los valores de d más bajos. La caracterización de trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{1,ca} con los intervalos de plano entre la estructura de cristal d es como tal, por lo que, en los siguiente se indican valores con los límites de error apropiados. Las intensidades de los valores D se proporcionan entre corchetes con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 16.0 ± 0.3 (vst), 11.4 ± 0.2 (vw), 10.0 ± 0.2 (vw), 9.4 ± 0.2 (vw), 9.1 ± 0.2 (vw), 8.06 ± 0.1 (vw), 7.75 ± 0.1 (vw), 7.03 ± 0.1 (vw), 6.48 ± 0.05 (vw), 6.10 ± 0.05 (vw), 5.76 ± 0.05 (vw), 5.16 ± 0.05 (vw), 4.95 ± 0.05 (vw), 4.68 ± 0.05 (vw), 4.33 ± 0.05 (vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura de cristal para la forma B_{1,ca}:

d en [Å]: 16.0 ± 0.3, 11.4 ± 0.2, 10.0 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 8.06 ± 0.1, 7.75 ± 0.1, 7.03 ± 0.1, 6.48 ± 0.05, 6.10 ± 0.05, 5.16 ± 0.05, 4.75 ± 0.05.

La nueva forma polimórfica B_{2,ca} de un trihidrato de la sal de

calcio de valsartan tiene un punto de fusión de $197 \pm 1.4^\circ\text{C}$ medido en una celda de muestra cerrada con un aparato Pyris 1 DSC (Differential Scanning Calorimeter) de Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA. La entalpía de fusión se determinó también a partir de una

5 curva de DSC medida también con una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ como $62 \pm 6 \text{ kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$. Durante las mediciones de DSC de la fusión de el trihidrato $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ de la sal de calcio de valsartan también se observó una transición de vidrio, como una prueba inequívoca de la sustancia amorfa presente en esta sustancia. La

10 Temperatura de transición de vidrio se calculó con $T_g = 68 \pm 20^\circ\text{C}$ como el punto medio de un cambio del calor específico de la sustancia, principalmente el trihidrato $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ de la sal de calcio de valsartan. El valor para el cambio del calor específico se calculó como $\Delta c_p = 0.2 \pm 0.1 \text{ J}\cdot(\text{g}\cdot\text{K})^{-1}$. La capacidad amorfa presente en la

15 sustancia $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ aproximada por este valor por el cambio de calor específico es de $18 \pm 12\%$. El trihidrato cristalino $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ de la sal de calcio de valsartan está de acuerdo con el calor de fusión medido con DSC Pyris 1, el componente principal es este producto cristalino, la parte amorfa de la sal de calcio de valsartan es una parte menor.

20 El contenido de agua del trihidrato $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ de la sal de calcio de valsartan es de $10.5 \pm 0.5\%$. El valor se midió con un instrumento termogravimétrico TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). La fórmula total se calculó a partir de este contenido de agua ligada para el polimorfo del trihidrato $\text{B}_{2,\text{Ca}}$ como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{2-}\cdot\text{Ca}^{2+} \cdot (3.1 \pm$

25 $0.3) \text{ H}_2\text{O}$.

El agua también puede estar presente en la parte amorfa de la sustancia $B_{2,Ca}$, la cual depende de la concentración de parte no cristalina. Esta agua está dentro de la parte amorfa en forma diferente a la ligada comparada con las moléculas de agua en la forma de hidrato de la parte cristalina. Como una primera aproximación se puede establecer que la parte cristalina y la parte amorfa son similares en la concentración de agua en el caso de que el último procedimiento que llega al estado del material no pase la forma anhidra de la sal de calcio de valsartan. La explicación para esto se proporciona con la estructura molecular de sal de calcio de valsartan, lo mismo se mantiene para la sal de magnesio de valsartan, principalmente que la estructura de sal es una parte considerable a base de un corto orden de escala de las sustancias de interacción molecular de valsartan, calcio o magnesio y agua que es agua no libre, sin embargo, es agua ligada estructural. Esta estructura molecular de estrecha escala es más bien similar para la parte cristalina como para la parte amorfa. Claro que, en el material amorfo, existe una falta completa de gran orden de escala en contraste al material cristalino si cualquier molécula, en este caso, cualquier molécula en el trihidrato $B_{2,Ca}$ de la sal de calcio de valsartan esté sobre moléculas circundantes estructurales interrelacionadas con todas las moléculas dentro de cualquier cristal individual.

Al utilizar la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el

trihidrato $B_{2,ca}$ como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Los resultados para el polimorfo $B_{2,ca}$ del trihidrato de la sal de calcio de valsartan se ilustran en el Cuadro 4.

5

CUADRO 4

10

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.1 ± 0.2
50	0.9 ± 0.3
75	2.2 ± 0.5
100	5.8 ± 0.5
125	8.9 ± 0.5
150	9.9 ± 0.5
175	10.2 ± 0.5
200	10.3 ± 0.5
225	10.5 ± 0.5
250	10.5 ± 0.5
275	10.8 ± 0.5

15

Una caracterización de estado sólido de trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{2,ca}$ se realizó a través de espectroscopia de polvo de rayos X utilizando dos diferentes instrumentos y dos diferentes cargas producidas con la evaluación de los intervalos de plano entre la estructura de cristal. El primer instrumento utilizado fue un difractómetro de polvo PW 1710 de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL. El segundo instrumento fue una cámara de Guinier FR 552 de Enraf Nonius, Delft, NL en una película de rayos X en una

25

geometría de transmisión, utilizando radiación Cu-Ka₁. El primer instrumento se calibró con la cámara Guinier, las correcciones variando de +0.55 Å para un valor d de 16 Å a +0.02 Å para un valor d de 5.7 Å. No fue necesaria ninguna corrección para los valores de d más bajos. La caracterización de trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{1,Ca} con los intervalos de plano entre la estructura de cristal d es como tal, por lo que, en los siguiente se indican valores con los límites de error apropiados. Las intensidades de los valores d se proporcionan entre corchetes con las siguientes abreviaturas:

10 muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 16.2±0.3(vst), 11.5±0.2(w), 9.9±0.2(w), 9.4±0.2(w), 9.0±0.1(vw), 8.13±0.1(vw), 7.78±0.1(vw), 7.04±0.1(vw), 6.50±0.1(vw), 6.09±0.05(vw), 5.79±0.05(vw), 5.18±0.05(vw), 4.95±0.05(vw), 4.74±0.05(vw), 4.16±0.05(w).

15 Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura de cristal:

d en [Å]: 16.2±0.3, 11.5±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 7.04±0.1, 6.50±0.1, 5.79±0.05, 4.74±0.05, 4.16±0.05.

20 Otro polimorfo del trihidrato de sal de calcio de valsartan principalmente B_{3,Ca} tiene un punto de fusión medido con una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹ en una celda de muestra herméticamente sellada de 192 ± 1.5°C. La entalpía de fusión ha sido determinada también a través de una medición de DSC con 17 ±

25 4 k·J·Mol⁻¹.

El fenómeno de transición de vidrio observado con el DSC a 65°C revela un cambio de la capacidad de calor específica de $sc_p = 0.3 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. Comparado con el cambio de la capacidad de calor específica de una sal de calcio amorfa al 100% de valsartan como un trihidrato, el contenido amorfo de $B_{3,Ca}$ puede ser estimado con un 50%. Por lo tanto, la entalpía de fusión para $B_{3,Ca}$ cristalino es de $34 \pm 10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

El contenido de agua de la forma polimórfica $B_{3,Ca}$ para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan se determinó con un termoequilibrio de Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA, denominado TGS-2 con un valor de $9.8 \pm 0.5\%$. La fórmula total de calculó a partir de este contenido de agua ligada para la forma polimórfica $B_{3,Ca}$ con $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-} \cdot Ca^{2+} (2.9 \pm 0.3) H_2O$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el trihidrato $B_{3,Ca}$ como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. Los resultados para la forma polimórfica $B_{3,Ca}$ del trihidrato de la sal de calcio de valsartan se ilustran en Cuadro 5.

CUADRO 5

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.3 ± 0.2
50	1.4 ± 0.3
75	2.8 ± 0.5
100	5.7 ± 0.5
125	8.4 ± 0.5
150	9.4 ± 0.5
175	9.6 ± 0.5
200	9.7 ± 0.5
225	9.8 ± 0.5
250	10.0 ± 0.5
275	10.2 ± 0.5

La cámara Guinier FR 552 con una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando una radiación de Cu-Ka₁ de Enraf Nonius, Delft, NL se instaló para caracterizar a temperatura ambiente la estructura cristalina del cristal a través de los intervalos de plano entre la estructura cristalina de la sal de calcio de valsartan en la forma del trihidrato B_{3,Ca}.

Las reflexiones en el diagrama de difracción de rayos X para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{3,Ca} revelan los intervalos de plano entre la estructura de cristal d, por lo que, en los siguiente se indican valores con los límites de error apropiados. Las intensidades de los valores d se proporcionan entre corchetes con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 16.1±0.3(vst), 11.4±0.2(m), 9.9±0.2(w), 9.4±0.2(w),
9.0±0.1(vw), 8.04±0.1(vw), 7.73±0.1(vw), 7.03±0.1(vw),
6.47±0.05(vw), 6.33±0.1(vw), 6.09±0.05(vw), 5.79±0.05(w),
5.17±0.05(vw), 4.95±0.05(vw), 4.73±0.05(vw), 4.48±0.05(vw),
5 4.33±0.05(vw), 4.15±0.05(vw), 4.11±0.05(vw), 3.94±0.05(vw),
3.61±0.05(vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina:

10 d en [Å]: 16.1±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 9.0±0.1, 7.03±0.1, 6.47±0.05, 5.79±0.05, 4.15±0.05, 3.94±0.05.

Las mediciones del espectro infrarrojo se realizaron a través del ATR-IR (Reflexión Total Atenuada-Espectroscopia Infrarroja) utilizando el instrumento Spektrum BX de Perkin-Elmer Corp.,
15 Beaconsfield, Bucks, Inglaterra.

El trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{3,ca} tiene las siguientes bandas de adsorción de ATR-IR en números de onda recíprocos (cm⁻¹):

20 3594(w); 3309(w); 3053(w); 2959(w); 2930(w); 2870(w); 1621(m); 1577(m); 1505(w); 1458(m); 1416(m); 1405(m); 1354(w); 1301(w); 1273(w); 1210(w); 1179(w); 1138(w); 1104(w); 1099(w); 1012(w); 1003(w); 974(w); 941(w); 906(w); 856(w); 841(w); 756(m); 737(m); 667(m).

Las intensidades de las bandas de absorción se indican como
25 sigue: (w) = débil, (m) = medio, y (s) = intensidad fuerte.

31 31

Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR para la forma polimórfica B_{3,Ca} del trihidrato de la sal de calcio de valsartan se muestran a través de los siguientes valores expresados en números de ondas recíprocos (cm⁻¹):

- 5 3594(w); 2959(w); 1621(st); 1577(m); 1458(m); 1405(m); 1354(w); 1273(w); 1012(w); 756(m); 737(m); 667(m). El margen de error para todas las bandas de absorción de ART-IR es de ± 3 cm⁻¹.

Además, se ha encontrado una nueva sustancia como el monohidrato de la sal de calcio del valsartan C_{1,Ca}.

- 10 El contenido de agua ligada es de $3.1 \pm 0.3\%$ medido con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). La fórmula total de calculó a partir de este contenido de agua ligada para la forma polimórfica C_{1,Ca} como (C₂₄H₂₇N₅O₃)²⁻Ca²⁺ (0.8 $\pm$ 0.2) H₂O.

- 15 La caracterización de estado sólido del monohidrato de la sal de calcio de valsartan C_{1,Ca} se ejecutó a través de patrones de polvo de rayos X con la evaluación de los intervalos de plano entre la estructura cristalina. El instrumento utilizado fue una cámara de difracción de polvo de temperatura y humedad X'Pert de Philips
- 20 Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL, equipada con un anexo de temperatura baja y media de Antón Para GmbH, A-8054 Graz, Austria.

- La caracterización del monohidrato de la sal de calcio de valsartan C_{1,Ca} con los intervalos de plano entre la estructura
- 25 cristalina d es como tal, por lo que, en los siguientes valores se

indican con los límites de error apropiados. Las intensidades de los valores d se proporcionan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte $\equiv$ vst; fuerte $\equiv$ st; medio $\equiv$ m; débil $\equiv$ w; y muy débil $\equiv$ vw.

- 5 d en [Å]: $16.0 \pm 0.3(m)$, $15.0 \pm 0.3(vst)$, $11.6 \pm 0.2(w)$, $9.9 \pm 0.2(vw)$,
 $9.4 \pm 0.2(vw)$, $8.02 \pm 0.1(vw)$, $7.53 \pm 0.1(vw)$, $7.02 \pm 0.1(vw)$,
 $6.47 \pm 0.05(vw)$, $6.11 \pm 0.05(vw)$, $4.50 \pm 0.05(vw)$, $4.34 \pm 0.05(vw)$.

Las reflexiones características del diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la
10 estructura cristalina:

d en [Å]: 16.0 ± 0.3 , 15.0 ± 0.3 , 11.6 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 7.53 ± 0.1 , 6.11 ± 0.05 .

Sorprendentemente, se ha encontrado otra nueva sustancia, designada como $D_{1, Ca}$ siendo el di-pentahidrato (sal de calcio de valsartan). El punto de fusión de esta nueva sustancia $D_{1, Ca}$ es de
15 $T_{fus} = 210 \pm 2^\circ C$, medido en una celda de muestra cerrada con una velocidad de calentamiento de $10 K \cdot min^{-1}$ y con un DSC llamado Pyris 1 de Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT, USA. Con el mismo instrumento y los mismos procedimientos explicados anteriormente, se determinó el calor de fusión. El calor de fusión es para el di-
20 pentahidrato (sal de calcio de valsartan) para un di-pentahidrato (sal de calcio de valsartan) cristalino al 100% y es de aproximadamente $94 kJ \cdot Mol^{-1}$.

El contenido de agua del di-(sal de calcio de valsartan) como pentahidrato se midió con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y proporcionó el valor a la placa de $225^\circ C$
25

de $8.1 \pm 0.5\%$. La fórmula total de calculó a partir de este contenido de agua ligada para la substancia $D_{1,ca}$ como $[(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Ca^{2+}]_2 \cdot (4.7 \pm 0.3) H_2O$.

Al utilizar la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el di-pentahidrato (sal de calcio de valsartan) $D_{1,ca}$ como una función temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10 K \cdot min^{-1}$. Los resultados para di-pentahidrato (sal de calcio de valsartan) se ilustran en el Cuadro 6.

10

CUADRO 6

15

20

Temperatura [$^{\circ}C$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.1 ± 0.1
50	1.3 ± 0.3
75	2.8 ± 0.5
100	5.1 ± 0.5
125	7.4 ± 0.5
150	8.0 ± 0.5
175	8.1 ± 0.5
200	8.2 ± 0.5
225	8.2 ± 0.5
250	8.3 ± 0.5
275	8.6 ± 0.5

La caracterización de estado sólido del di-pentahidrato (sal de calcio de valsartan) $D_{1,ca}$ se logró a través de una cámara de Guinier FR 522 de (Enraf Nonius, Delft, NL) en una película de rayos X en

geometría de transmisión, utilizando una radiación de Cu-Ka₁ a temperatura ambiente. Se hicieron evaluaciones de las películas para el cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a través de un explorador de línea (Johansson, Täby, S), y
5 se determinaron las intensidades de reflexión simultáneamente. Las reflexiones en el diagrama de difracción de rayos X pueden ser evaluadas en los siguientes intervalos de plano entre la estructura de cristal d, por lo que, en los siguiente se indican valores con los límites de error apropiados. Las intensidades de los valores d se
10 proporcionan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 15.5±0.3(vst), 11.5±0.2(st), 9.4±0.2(vw), 9.04±0.1(w),
7.75±0.1(vw), 6.46±0.05(vw), 6.09±0.05(w), 5.82±0.05(vw),
5.66±0.05(vw), 5.16±0.05(vw), 4.76±0.05(vw), 4.48±0.05(vw),
15 3.83±0.05(vw), 3.60±0.05(vw), 3.36±0.05(vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina:

d en [Å]: 15.5±0.3, 11.5±0.2, 9.4±0.2, 9.04±0.1, 6.46±0.05,
20 6.09±0.05, 5.82±0.05, 5.16±0.05, 4.48±0.05, 3.60±0.05.

Otro nuevo tipo de cristalino, sólidos parcialmente amorfos que caen en los grupos del hidrato de la sal de magnesio y anhidrato de valsartan. En particular, el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan en la forma de la sustancia polimórfica A_{1,Mg} es una
25 sustancia preferida.

35
35

La rotación óptica específica de hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan en agua medida como una solución al 1% a 20°C es independiente de la forma polimórfica presente siempre que ésta sea un hexahidrato $[\alpha]_{20}^D = -38^\circ\text{C}$.

5 El comportamiento térmico de este hidrato de sal en la región del punto de fusión solamente revela cierta inestabilidad química y física. Los datos térmicos de esta manera dependen de las condiciones de medición. El instrumento utilizado para los datos calorimétricos es a través de un DSC Pyris 1 (Calorimetría de
10 Exploración Diferencial) obtenido de Perkin Corp., Norwalk, CT USA. Las mediciones se realizaron con muestras encerradas en un recipiente o contenedor de especímenes de oro sellado con un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitros, con un peso de muestra de 2 a 4 mg y con una velocidad de calentamiento
15 de $T_r = 10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. El punto fusión del hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan en la forma polimórfica $A_{1,Mg}$ es de $130 \pm 3^\circ\text{C}$ y la entalpía de fusión es de $45 \pm 5 \text{ kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$. El hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan como la forma polimórfica $A_{1,Mg}$ revela la siguiente pérdida de agua como una fusión de temperatura al utilizar
20 el método de termogravimetría. El instrumento utilizado fue un TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y la medición se realizó en una atmósfera libre de agua. La velocidad de calentamiento seleccionada fue de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. La pérdida de peso se ilustra en el Cuadro 7.

CUADRO 7

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.1 ± 0.1
50	1.0 ± 0.3
75	6.8 ± 0.5
100	14.1 ± 0.5
125	15.6 ± 0.5
150	16.4 ± 0.5
175	16.9 ± 0.5
200	17.1 ± 0.5
225	17.3 ± 0.5
250	17.6 ± 0.5
275	18.3 ± 0.5

El contenido de agua teórico es para el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan de 19.1%. El hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan en la forma de polimorfo A_{1,Mg} tiene un contenido de agua ligada a 225°C determinado como una pérdida de peso de 17.3 ± 0.5%. La fórmula total se calcula a partir de esto como (C₂₄H₂₇N₅O₃)²⁻Mg²⁺ · (5.4 ± 0.2)H₂O.

La caracterización de estado sólido de la sal de magnesio de valsartan para la forma polimórfica del hexahidrato A_{1,Mg} se logra a través de un patrón de polvo de rayos X y a través de la evaluación de las reflexiones en los intervalos de plano entre la estructura cristalina. Se han hecho las mediciones con 3 diferentes instrumentos de rayos X. El primer instrumento utilizado es una cámara de Guinier (FR 522 de Enraf Nonius, Delft, NL) en una

película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando una radiación de Cu-Ka₁ a temperatura ambiente. Las evaluaciones de las películas para el cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina se realizaron con un explorador de Johansson, 5 Táby, S y las intensidades de las reflexiones se determinaron simultáneamente. El segundo instrumento utilizado para las mediciones de rayos X de la nueva sustancia A_{1,Mg} es una cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL, equipada con un anexo de 10 temperatura baja y media de Antón Paar GmbH, A-8054 Graz. El tercer instrumento aplicado en la caracterización de estado sólido es el difractómetro de polvo PW 1710 de Phillips Analytical X-ray. 7602 Almelo, NL. La caracterización del polimorfo A_{1,Mg} del hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan se logró a partir de los intervalos de 15 plano entre la estructura cristalina d de las mediciones de rayos X determinadas. A continuación se listan los valores d con los límites de error apropiados. Las intensidades se proporcionan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

20 d en [Å]: 19.6±0.3(vst), 16.6±0, 3(vw), 10.3±0.2(vw), 9.8±0.2(m), 7.3±0.1(w), 6.9±0.1(vw), 6.01±0.05(w), 5.92±0.05(w), 5.55±0.05(vw), 5.38±0.05(vw), 5.23±0.05(vw), 5.15±0.05(vw), 5.05±0.05(vw), 4.90±0.05(m), 4.54±0.05(vw), 4.22±0.05(vw), 4.13±0.05(vw), 4.07±0.05(w), 3.96±0.05(vw), 3.73±0.05(vw), 3.64±0.05(vw), 25 3.43±0.05(w), 3.29±0.05(vw), 3.22±0.05(vw), 3.11 ±0.05(vw).

38
38

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos de plano:

d en [Å]: 19.6±0.3, 16.6±0.3, 10.3±0.2, 9.8±0.2, 7.3±0.1, 6.01±0.05, 5.92±0.05, 5.55±0.05, 5.38±0.05, 4.90±0.05, 4.13±0.05, 4.07±0.05, 3.43±0.05.

La sustancia en la forma de tetrahidrato $B_{1,Mg}$ es un sólido parcialmente amorfo de la sal de magnesio de valsartan. El tetrahidrato $B_{1,Mg}$ muestra la siguiente pérdida de agua como una función de temperatura medida con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). La velocidad de calentamiento seleccionada fue de 10 K·min⁻¹. La pérdida de peso se tabuló como se ve en el Cuadro 8.

CUADRO 8

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0 ± 0.1
50	2.1 ± 0.3
75	6.5 ± 0.5
100	9.5 ± 0.5
125	11.1 ± 0.5
150	12.0 ± 0.5
175	12.5 ± 0.5
200	12.8 ± 0.5

225	13.0 ± 0.5
250	13.6 ± 0.5
275	14.3 ± 0.5

5 La sal de magnesio de valsartan en la forma polimórfica de tetrahidrato $B_{1,Mg}$ está mostrando un contenido de agua ligada a 225°C de $13.0 \pm 0.5\%$, y como se muestra para 25°C en el Cuadro 8 prácticamente no hay nada de agua libre adicional presente en la sustancia $B_{1,Mg}$. Las mediciones se realizaron con un
10 termoequilibrador TGS-2 de Perkin-Elmer Corp., CT USA. La fórmula total se calcula a partir de esto como $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+} \cdot (3.8 \pm 0.2)H_2O$.

La caracterización de estado sólido del tetrahidrato de la sal de magnesio de valsartan $B_{1,Mg}$ se realizó con un instrumento de rayos X
15 a través de una cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad así llamada X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL, equipada con un anexo de temperatura baja y media de Anton Paar GmbH, A-8054 Graz. Se realizaron mediciones de rayos X adicionales con un difractómetro de polvo PW 1710 de Philips
20 Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL. Las partes cristalinas de la sustancia $B_{1,Mg}$ se caracterizaron en el estado sólido con los intervalos de plano entre la estructura cristalina d, los cuales se proporcionan límites de error apropiados. Las intensidades se reportan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte
25 $\equiv$ vst; fuerte $\equiv$ st; medio $\equiv$ m; débil $\equiv$ w; y muy débil $\equiv$ vw.

d en [Å]: 15.8 ± 0.3 (vst), 11.0 ± 0.2 (w), 8.0 ± 0.2 (vw).

La nueva sustancia $C_{1,Mg}$ es el trihidrato de la sal de magnesio de valsartan. El contenido de agua se midió con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp. Norwalk, CT USA). El contenido de agua para esta sustancia, principalmente el trihidrato de la sal de magnesio de valsartan $C_{1,Mg}$ es de $10.7 \pm 0.5\%$. La fórmula total se calculó a partir de esto $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{2-}Mg^{2+} \cdot (3.0 \pm 0.3)H_2O$.

La caracterización de estado sólido del trihidrato de la sal de magnesio de valsartan $C_{1,Mg}$ se realizó con mediciones de rayos X a través del uso de la cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL, equipada con un anexo de temperatura baja y media de Anton Paar GmbH, A-8054 Graz. La caracterización de la sustancia $C_{1,Mg}$ de la sal de magnesio del trihidrato de valsartan se proporciona con los intervalos de plano entre la estructura cristalina d obtenidos con las mediciones de rayos X. A continuación, se listan los valores d con los límites de error apropiados. Las intensidades se proporcionan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

d en [Å]: 17.9 ± 0.3 (m), 10.2 ± 0.2 (w), 8.96 ± 0.2 (m), 7.18 ± 0.1 (w),
 6.97 ± 0.1 (vw), 6.81 ± 0.1 (vw), 6.24 ± 0.05 (vw), 5.93 ± 0.05 (w),
 5.84 ± 0.05 (w), 5.72 ± 0.05 (vw), 5.59 ± 0.05 (vw), 5.42 ± 0.05 (m),
 5.25 ± 0.05 (vw), 5.11 ± 0.05 (m), 5.01 ± 0.05 (st), 4.82 ± 0.05 (w),
 4.67 ± 0.05 (w), 4.57 ± 0.05 (vw), 4.49 ± 0.05 (vw), 4.30 ± 0.05 (m),
 4.19 ± 0.05 (vst), 4.13 ± 0.05 (vst), 4.02 ± 0.05 (vst), 3.88 ± 0.05 (vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X revelaron los siguientes intervalos de plano:

d en [Å]: 17.9±0.3, 10.2±0.2, 8.96±0.2, 7.18±0.1, 5.93±0.05, 5.84±0.05, 5.42±0.05, 5.11±0.05, 5.01±0.05, 4.82±0.05, 4.67±0.05, 5 4.30±0.05, 4.19±0.05, 4.13±0.05, 4.02±0.05.

La sal de magnesio de valsartan también está formando una sustancia como un monohidrato, el cual está indicado con D_{1,Mg}. El contenido de agua se midió con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). El contenido de agua para el 10 monohidrato D_{1,Mg} es de 2.8 ± 0.3%. La fórmula total se calculó a partir de este valor con (C₂₄H₂₇N₅O₃)²⁻Mg²⁺ · (0.74 ± 0.2)H₂O.

La caracterización de estado sólido del monohidrato de la sal de magnesio de valsartan D_{1,Mg} se logró con mediciones de rayos X a través del uso de la cámara de difracción de polvo de temperatura- 15 humedad X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Almelo, NL. Este instrumento de rayos X está equipado con un anexo de temperatura baja y media de Anton Paar GmbH, A-8054 Graz.

La caracterización de la nueva sustancia, principalmente el monohidrato de la sal de magnesio de valsartan D_{1,Mg} se demostró 20 con los intervalos de plano entre la estructura cristalina d de las investigaciones de rayos X. A continuación se listan los valores d con los límites de error apropiados. Las intensidades se proporcionan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw.

25 d en [Å] 15.1 ± 0.2 (st), 10.9 ± 0.2 (w), 10.3 ± 0.2 (vw), 7.66 ± 0.1

(vw), 7.21 ± 0.1 (vw), 5.12 ± 0.5 (vw), 4.75 ± 0.05 (vw).

Las reflexiones características en el diagrama de difracción de rayos X para el monohidrato de la sal de magnesio de valsartan revelan los siguientes intervalos de plano:

5 d en [Å]: 15.1 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 7.66 ± 0.1 , 5.12 ± 0.55 .

Sorprendentemente, las sales cristalinas de valsartan pueden ser transformadas a sustancias amorfas o parcialmente amorfas. Las formas cristalinas y amorfas de entidades químicas correspondientes revelan diferentes propiedades fisicoquímicas, relacionadas con las

10 diferentes estructuras de la forma cristalina y la forma amorfa a un nivel molecular. Las diferencias principales están en la organización tridimensional de las partículas sólidas. Las partículas o cristales cristalinos revelan una disposición de distancia corta de un número

15 dado de moléculas en posiciones de estructura cristalina bien definidas alrededor de cada molécula individual. Todas estas primeras moléculas circundantes del grupo de moléculas dentro de una celda elemental de un cristal están dentro de toda la estructura cristalina del cristal en la misma disposición geométrica. La

20 disposición de distancia corta de cualquier molécula individual está en el cristal combinado con la disposición de baja escala. En contraste, las sustancias amorfas relevan solamente un orden de escala corta para cada molécula, sin embargo, el orden de escala larga no existe dentro de las partículas sólidas amorfas. Una consecuencia de esta forma estructural es el comportamiento

25 completamente diferente de los cristales o de una sustancia amorfa

en el calentamiento, empezando a una baja temperatura dentro de las fases sólidas. Cualquier sustancia cristalina se caracteriza con un punto de fusión, el cual puede ser diferente para diferentes formas polimorfas de la misma entidad química, sin embargo, junto
5 con la entalpía de fusión la interrelación a la fase cristalina presente es hermética. En contraste, una sustancia amorfa nunca revela un punto de fusión y una entalpía de fusión. Más bien, en el calentamiento, empezando a una baja temperatura, una sustancia amorfa corresponde con una temperatura de transición de vidrio, una
10 temperatura para la cual la capacidad térmica molar cambia durante cierto intervalo de temperatura. La amplitud de este efecto depende absolutamente de diferentes cualidades. El cambio de entalpía en el calentamiento es para una transición de vidrio siempre un consumo de energía por parte de la muestra. Las sustancias cristalinas y
15 amorfas son discriminadas a temperatura ambiente a través de varios métodos espectroscópicos tales como rayos X, Raman, IR. Además, una caracterización a temperatura elevada sobre la región de estabilidad de sustancias cristalinas en la fase sólida también es posible con una cámara de difracción de polvo de temperatura-
20 humedad. Una caracterización preferida son los métodos de rayos X, ya que las sustancias amorfas revelan solamente una reflexión ancha, sin embargo, las sustancias cristalinas se caracterizan con un grupo discreto de intervalos de plano entre la estructura cristalina.

La caracterización de estado sólido de la entidad amorfa del
25 hidrato de sal de calcio de valsartan $E_{1,Ca}$ se realizó con un DSC

44

(Calorímetro de Exploración Diferencial) Pyris 1 de Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA. El mismo procedimiento debe ser ejecutado como para las sales cristalinas de valsartan de calcio, principalmente debido a hidratos de sal existentes, con un contenido de agua ligada de hasta 13.2%, las mediciones deben hacerse en recipientes o contenedores de oro con un pequeño volumen libre interno. En este caso, los recipientes o contenedores de oro tuvieron un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitos. Puede estar presente agua adicional, la así llamada agua libre en la sustancia amorfa, detectable a través de un termoequilibrador así como a través de la entalpía de fusión para agua a granel a 0°C. En una charola de muestra abierta o con una charola de muestra con un volumen libre interno grande comparado con la masa de muestra y dependiendo del agua de la sustancia bajo investigación, el agua se evapora parcial o completamente para transferir la entidad química presente parcial o completamente en el anhidrato correspondiente o en un hidrato con un bajo contenido de agua. Se utilizaron recipientes o contenedores de oro con un espesor de pared de 0.2 mm; después de cargar las muestras entre 1.5 y 6 mg de sal de hidrato, se sellaron a través de soldadura en frío. La sustancia amorfa de la sal de calcio de valsartan $E_{1,ca}$ relacionada con los tetrahidratos y los trihidratos tienen un contenido de agua de $11 \pm 2\%$. El contenido de agua se proporciona a través del procedimiento de producción de laboratorio. La transición de vidrio se midió con cargas de muestra de 3-5 mg en los recipientes de oro sellados con

un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitros u aplicando una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. La temperatura de transición de vidrio se terminó para la sal de calcio amorfa de valsartan $E_{1, \text{Ca}}$ como $T_g = 94 \pm 20^\circ\text{C}$ y el cambio de la capacidad térmica específica está a la temperatura de transición de vidrio como $\Delta c_p = 0.6 \pm 0.3 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. No se pudo observar ningún punto de fusión ni ninguna entalpía de fusión.

La sustancia amorfa de la sal de calcio de valsartan $F_{1, \text{Ca}}$ relacionada con el anhidrato tiene un contenido de agua de $9 \pm 2\%$. El contenido de agua se midió utilizando termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua con un TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). La transición de vidrio se midió con cargas de muestra de 2-4 mg en recipientes de oro sellados con un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitros y aplicando una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. La temperatura de transición de vidrio se determinó para la sal amorfa de valsartan $F_{1, \text{Ca}}$ como $T_g = 143 \pm 20^\circ\text{C}$ y el cambio de la capacidad térmica específica que está a la temperatura de transición de vidrio de $\Delta c_p = 0.4 \pm 0.15 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. No se pudo observar ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión. Estos datos termodinámicos combinados, puntos de fusión y entalpía de fusión son un pre-requisito absoluto de un material o sustancia cristalino.

La sustancia amorfa de la sal de magnesio de valsartan $E_{1, \text{Mg}}$ tiene un contenido de agua de $16 \pm 3\%$. El contenido de agua es menos definido en una forma amorfa, ya que las moléculas de agua

46
46

en una sustancia amorfa son más débiles ligadas dentro de la estructura sólida comparado con una estructura cristalina que forma un hidrato. El contenido de agua se mide utilizando termogravimetría, en una atmósfera de N₂ libre de agua con un TGS-
5 2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, Ct USA), La transición de vidrio se midió con carga de muestra de 2-4 mg en recipientes con contenedores de oro sellados con un volumen libre interno de aproximadamente 22 microlitros y aplicando una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. La temperatura de transición de vidrio
10 es de $T_g = 78 \pm 20^\circ\text{C}$ y en cambio de la capacidad térmica específica está a la temperatura de transición de vidrio de $\Delta c_p = 0.5 \pm 0.25 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. No se pudo observar ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión.

Se prefieren las formas polimórficas que esencialmente están
15 libres de formas amorfas. Un objeto adicional de la invención es la preparación de las sales de acuerdo con la invención.

Las sales o hidratos de sal de acuerdo con la invención, incluyendo sus formas amorfa o cristalina, se pueden preparar como sigue:

20 Para formar la sal, el procedimiento se realiza en un sistema de solvente, en donde los dos reactivos, principalmente el valsartan ácido y la base respectiva, son suficiente solubles. Es evidente utilizar un solvente o mezcla de solvente, en donde la sal resultante solo es ligeramente soluble o no es soluble para nada, con el fin de
25 lograr la cristalización o precipitación. Una variante para la sal de

acuerdo con la invención podría ser utilizar un solvente en donde esta sal sea insoluble, y subsecuentemente agregar un anti-solvente a esta solución que es un solvente en donde la sal resultante tiene solamente una pobre solubilidad. Una variante adicional para la

5 cristalización de sal consiste en la concentración de la solución de sal, por ejemplo, a través de calentamiento, si es necesario bajo presión reducida, evaporando lentamente el solvente, por ejemplo, a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, o sembrando con la adición de cristales de

10 sembrado, o estableciendo la actividad de agua requerida para la formación de hidrato y/o sembrando con la adición de cristales de sembrado correspondientes. Se pueden seleccionar apropiadamente combinaciones de estos pasos de producción.

Los solventes que pueden ser utilizados son, por ejemplo,

15 alcoholes de C_1-C_5 , preferiblemente etanol e isopropanol, así como dialquilcetonas de C_1-C_5 , preferiblemente acetonas y sus mezclas con agua.

Los anti-solventes para la cristalización de sal pueden ser, por ejemplo, alquilynitrilos de C_3-C_7 , especialmente acetonitrilo, ésteres,

20 especialmente ácido alcancarboxílico de C_2-C_7 -alquiléster de C_1-C_5 , tal como acetato de etilo o de isopropilo, di(alquil de C_1-C_5)-éteres, tales como éter ter-butilmetílico, además tetrahidrofurano, alcanos de C_5-C_8 , especialmente pentano, hexano o heptano.

El procedimiento de disolución y cristalización se caracteriza

25 porque:

(i) el valsartan y la base apropiada se llevan a una reacción en un solvente orgánico, que contiene preferiblemente agua,

(ii) el sistema de solvente se concentra, por ejemplo, a través de calentamiento, si es necesario bajo presión reducida y sembrando
5 cristales de sembrado o evaporando lentamente, por ejemplo, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, después se inicia la cristalización o precipitación, y

(iii) la sal o el hidrato de sal obtenido es aislado.

En el procedimiento de disolución y cristalización, el sistema
10 de solvente orgánico, que contiene agua empleado es ventajosamente una mezcla de alcoholes, tal como etanol, y agua, u alquilnitrilo, especialmente acetonitrilo, y agua.

El procedimiento de cristalización de equilibrio para producir hidratos se caracteriza porque:

15 (i) el valsartan y la base apropiada se agregan aun solvente orgánico que contiene agua,

(ii) el solvente es concentrado, por ejemplo, a través de calentamiento, si es necesario bajo presión reducida o evaporando lentamente, por ejemplo a temperatura ambiente;

20 (iii) el residuo de evaporación es equilibrado con la cantidad requerida de agua:

(a) suspendiendo el residuo de evaporación, el cual ventajosamente sigue caliente, y el cual sigue conteniendo algo de agua, en un solvente apropiado o

25 (b) equilibrando el exceso de agua en el solvente a una

temperatura dada o con enfriamiento a partir de una temperatura elevada dada a una más baja;

por lo que en (a) y (b) el agua existente o agregada está presente en una cantidad en donde el agua se disuelve en el
5 solvente orgánico y no forma una base adicional; y

(iv) la sal obtenida es aislada.

El sistema de solvente utilizado como el solvente orgánico que contiene agua ventajosamente comprende mezclas de alcoholes adecuados, tales como alcanoles de C_1-C_7 , especialmente etanol, y
10 agua.

Un solvente apropiado para el equilibrio es, por ejemplo, un éster, tal como ácido alcancarboxílico de C_1-C_7 -alquiléster de C_1-C_7 , especialmente acetato de etilo, o una cetona tal como dialquilcetona de C_1-C_5 , especialmente acetona.

15 El procedimiento de equilibrio es notable, por ejemplo, por sus altos rendimientos y capacidad de reproducción excelente.

En especial, las sales de metal alcalinotérreo de la presente invención pueden ser obtenidas en forma cristalina como se explicó anteriormente y en la forma de hidratos, o mezclas de hidratos, o
20 mezclas de hidratos con formas amorfas a partir de solventes apropiados que convenientemente se utilizan en procedimientos de producción, tales como ésteres, por ejemplo, ácido alcancarboxílico de C_1-C_7 -alquilésteres de C_1-C_7 , especialmente acetato de etilo, cetonas, por ejemplo, dialquilcetonas de C_1-C_5 , especialmente
25 acetona, alquilynitrilos de C_3-C_7 , especialmente acetonitrilo, u otros,

por ejemplo, di(alquilo de C₁-C₅)-éteres, tales como éster ter-butilmetílico, también tetrahidrofurano, o mezclas de solventes. Al utilizar el procedimiento disolución y cristalización, o el procedimiento de cristalización de equilibrio de agua, los hidratos
5 definidos, los cuales están presentes en formas cristalinas y polimorfa, pueden ser obtenidos de manera de reproducción.

Los procedimientos para formar sales asimismo son objetos de la presente invención.

Estas sales o hidratos de sal de acuerdo con la invención se
10 obtienen por ejemplo, neutralizando el valsartan ácido con una base que corresponde al catión respectivo. Esta neutralización convenientemente es efectuada en un medio acuoso, por ejemplo, en agua o una mezcla de agua y un solvente en donde el valsartan es más soluble que en agua. Las sales con bases más débiles pueden
15 ser convertidas a otras sales, ya sea tratando con bases más fuertes o tratando con ácidos y después neutralizando con otras bases.

La cristalización, especialmente de los hidratos de sal de metal alcalinotérreo, se efectúa en agua o en un medio acuoso, el cual consiste de agua y por lo menos un solvente que es miscible o
20 parcialmente miscible con agua, es decir, no demasiado no polar, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, DMF, DMSO. La porción alcohol representa aproximadamente 10% a 99%, o de 20% a 90%, ventajosamente de 30 a 70% en volumen. Para alcoholes
25 superiores, también puede estar presente un solvente menos polar

5+
51

en concentraciones más bajas. Con respecto a la solubilidad en agua restringida del valsartan, el procedimiento frecuentemente toma lugar en suspensiones, o si el valsartan es soluble en el otro componente de solvente, en una solución.

5 En una modalidad, por ejemplo, para producir la sal de calcio del valsartan, una solución acuosa de valsartan es neutralizada como una solución de hidróxido de calcio a temperatura ambiente y la solución se deja cristalizar. En un procedimiento preferido, la cristalización se efectúa a partir de una mezcla de solvente de
10 agua/etanol, la proporción de etanol representando aproximadamente de 30% a 50% en volumen. En una forma especialmente preferida, la cristalización se efectúa en un sistema cerrado transportando a través de un gradiente a baja temperatura ambiente (especialmente 1-2°C a 40°C) en un 30% de volumen de etano.

15 En una variante preferida, la cristalización puede ser optimizada, por ejemplo, acelerada, agregando por lo menos un cristal de semilla.

 Para producir una sal de valsartan en una forma deseada como un hidrato, o un anhidrato y en un polimorfo específico, o en una
20 forma amorfa específica del mismo, se utiliza en particular un procedimiento de disolución, reacción química y cristalización, o una cristalización de equilibrio con agua, o un procedimiento de equilibrio de secado adicional. A continuación, los procedimientos consecutivos para la disolución y la reacción química deben ser
25 subrayados:

52
52

(i) la transferencia del hidrato de sal obtenido, con una relación molecular dada de agua a sal de valsartan o con una mezcla de hidratos, teniendo relaciones moleculares diferentes de agua a sal de valsartan, o como una mezcla de hidratos y el anhidrato de la sal de valsartan dada, y todas estas entidades y mezclas de entidades en una forma polimórfica específica, o en una forma amorfa específica, o como mezclas de diferentes formas polimórficas y amórficas con o sin una separación de líquido madre a otra fase de líquido en donde una cantidad considerable de la fase sólida no se disolverá, sin embargo, está presente como una suspensión. La fase líquida de esta suspensión es cambiada escalonada o continuamente en condiciones apropiadas tales como temperatura, presión, volumen, composición con respecto a agua, solventes, anti-solventes, de tal manera que el hidrato de sal de elección es generado por un procedimiento de recristalización. La recristalización puede ser forzada agregando por lo menos un cristal de sembrado.

(ii) separar el hidrato de sal obtenido en el estado cristalino del líquido madre, o de la fase líquida en donde el trihidrato de sal está suspendido y transferir la torta húmeda con o sin lavado a un secador. El secador preferiblemente utilizado es un secador de producto con movimiento, tal como un secador de paletas, por ejemplo. Las condiciones en el secador y para el procedimiento de secado tienen que ser apropiadas seleccionadas para obtener el hidrato de sal en la forma que será producida.

53
53

En una modalidad preferida de la presente invención, los diferentes hidratos y sus formas polimórficas y amórficas pueden ser preparados utilizando el procedimiento de termoequilibrio como sigue:

- 5 Empezar de, por ejemplo, la forma $A_{0, Ca}$ o la forma $A_{0, Mg}$, respectivamente,

Dichas formas son (i) deshidratadas, por ejemplo total o parcialmente, por ejemplo en un aparato de termoequilibrio, por ejemplo TGS-2, o en una cámara de difracción de polvo de
10 temperatura-humedad, por ejemplo, X'Pert, o en un Calorímetro de Exploración Diferencial, por ejemplo, DSC Pyris 1;

Después (ii) equilibrar a través de la exposición a diferentes humedades de aire relativas durante diferentes periodos de tiempo,

Opcionalmente (iii) relajarse durante diferentes periodos de
15 tiempo y,

después, si es necesario, (iv) aislar.

El paso de deshidratación se realiza esencialmente deshidratando el material de partida correspondiente en una atmósfera libre de agua, bajo gas inerte, en una escala de
20 temperatura definida y durante intervalos de tiempo definidos. Una temperatura adecuada es de temperatura ambiente sin grados centígrados. Los intervalos de tiempo adecuados son de 30 minutos a 70 horas.

El paso de equilibrio se realiza exponiendo la forma
25 deshidratada a diferentes humedades de aire. Las humedades de aire

preferidas de varía de 20% a 70% de humedad de aire relativa.

El periodo de relajación es entre 30 minutos a 50 horas. La escala de temperatura preferida para el paso de equilibrio es de entre 20°C y 25°C.

- 5 La forma de acuerdo con la presente invención preferiblemente se aísla a través de cristalización.

Las condiciones importantes entre otras cosas son la humedad relativa de la atmósfera en el secador, la temperatura de la atmósfera y de la temperatura del producto seco, todos estos
10 parámetros como una función del grado de secado y también el intervalo de tiempo de secado que también define el estado final del producto equilibrado.

La fuerza de impulsión principal para una formación de hidrato de un hidrato de sal de valsartan durante el procedimiento de
15 cristalización o de precipitación, o durante un procedimiento de recristalización como una suspensión o como un producto en un procedimiento de secado es la actividad del agua en la fase líquida o la presión parcial del agua en la atmósfera de un secador. La composición de la fase líquida en donde el hidrato de sal de
20 valsartan queda suspendido y su temperatura son decisivas para la actividad del agua. En el secador, la presión parcial del agua se ajusta bajo condiciones de equilibrio o no equilibrio, con condiciones tales como humedad relativa de la corriente gas de entrada, la temperatura del secador y la temperatura de la sustancia seca, y la
25 absorción del agua o la deshidratación de la sustancia seca, la

55
55

velocidad de flujo de la atmósfera y la masa de la sustancia seca. Claro que, también la relación de las moléculas de agua a las moléculas de sal al principio y al final del procedimiento de secado y la cinética de la deshidratación o hidratación son factores que tienen
5 influencia en la presión parcial del agua en el secador.

Un parámetro termodinámico adicional, el cual es decisivo para el hidrato de sal de valsartan y la forma polimórfica del estado final del producto, es la temperatura. Las regiones de estabilidad termodinámica de los hidratos de sal de valsartan dependen también
10 de la temperatura, o en otras palabras, de ciertos hidratos de sal de valsartan y sus polimorfos son solamente estables para regiones de temperatura dada. Como ejemplo, un hidrato de sal seleccionado de valsartan solamente puede ser cristalizado o puede ser recrystalizado también a partir de una solución si la temperatura está
15 apropiadamente seleccionada.

Las sales de acuerdo con la invención pueden ser utilizadas, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas, las cuales contienen la sustancia activa, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente efectiva de la sustancia activa, opcionalmente
20 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, con un sólido inorgánico u orgánico, u opcionalmente también un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, el cual es adecuado para administración enteral, por ejemplo, oral o parenteral.

La invención se refiere en particular a una composición
25 farmacéutica, en especial en una unidad de dosis sólida,

5b
5b

preferiblemente para administración oral, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones farmacéuticas de este tipo pueden ser utilizadas, por ejemplo, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser inhibidas bloqueando el receptor de AT_1 , por ejemplo: una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(a) hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de cirugía de derivación de arteria coronaria;

(b) arterosclerosis, resistencia a insulina y síndrome X, diabetes mellitus de tipo II, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo, falla renal crónica, hipotiroidismo, infarto al miocardio después de supervivencia (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la edad adulta, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis, e hipertensión después de remodelación (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, arterosclerosis e hipercolesterolemia, y

(e) glaucoma.

Los usos primarios son para el tratamiento de presión

57
57

sanguínea alta y falla cardiaca congestiva, así como infarto post-miocardio.

Los expertos en la técnica totalmente están capacitados para seleccionar un modelo de prueba animal importante y estándar para
5 probar las indicaciones terapéuticas indicadas anteriormente y después y los efectos benéficos.

Las actividades farmacéuticas según efectuadas por la administración de las representadas de las sales de la presente invención o de la combinación de agentes activos utilizados de
10 acuerdo con la presente invención, pueden ser demostradas, por ejemplo, utilizando modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente. Los expertos en la técnica están totalmente capacitados para seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar las indicaciones terapéuticas indicadas antes y
15 después y los efectos benéficos.

Estos efectos benéficos, por ejemplo, pueden ser demostrados en modelo de prueba como se describe por G. Jeremic y otros, en J. Cardiovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996.

Por ejemplo, el valioso potencial de sales o combinaciones de
20 la presente invención para la prevención y el tratamiento de infarto al miocardio puede ser encontrado utilizando el siguiente modelo de prueba.

Diseño del estudio

25 En el estudio que va a ser realizado, se utilizó oclusión de

58

arteria coronaria permanente (CAO) en ratas como un modelo de infarto al miocardio agudo. Los experimentos se realizaron con 5 grupos de tratamiento, caracterizados por los siguientes puntos:

- animales operados aparentes
- 5 • CAO + vehículo
- CAO + sal de acuerdo con la presente invención, opcionalmente
- CAO + una sal de acuerdo con la presente invención + un patrón de combinación.

Durante el estudio se midieron las siguientes variables:

- 10 • tamaño de infarto
- volumen de la cámara LV
- densidad de colágeno intersticial y perivascular en el miocardio LV disponible
- un contenido de proteína de COL-I y COL-III en el miocardio LV
- 15 • escatimado a través de tinción western
- área transversal de cardiomicitos y longitud en secciones del miocardio LV.
- concentraciones de renina y aldosterona en el plasma
- concentración de sodio, potasio y aldosterona en la orina
- 20 • presión sanguínea en animales concientes
- LV y presión sanguínea de carótida en animales anestesiados.

Metodología

Tamaño de infarto: se tiñeron secciones histológicas
25 transversales con un espesor de 6 μ m del ventrículo izquierdo con

59
59

tetrazolio de azul nitro y se adquirieron a través de una videocámara B/W XC-77CE CCD (Sony). La imagen resultante se proceso en un sistema de análisis de imagen KS 300 (Carl Zeiss Vision) utilizando un software específicamente desarrollado (Porzio y otros, 1995). Un
5 solo operador ciego al tratamiento interactivamente define los límites del septo interventricular, y el área infartada sobre cada sección se identificó semiautomáticamente como el área de tejido ventricular no teñido. El software automáticamente calcula para cada componente de la sección ventricular definida como la cámara, septo, área
10 infartada, pared de LV infartada y pared LV viable, un grupo de parámetros geométricos (Porzio y otros, 1995).

Histología: Los corazones se fijaron in situ, a través de perfusión retrógrada con formaldehído al 4% regulado en su pH
15 después de detener la diástol a través de inyección i.v. de 0.5 M KCl. Después de la fijación, el ventrículo izquierdo (LV) y la pared libre del ventrículo derecho se pesaron por separado; se midió el diámetro más largo del ventrículo izquierdo con un calibrador. Las secciones histológicas del ventrículo izquierdo se tiñeron con
20 heatoxilina y eosina para el examen cualitativo y para cuantificar el área transversal de cardiomiocitos con una rutina de análisis de imagen semiautomática. La deposición de colágeno intersticial en el ventrículo izquierdo se evaluó en secciones teñidas de color rojo Sirius con una rutina de análisis de imagen semiautomática (Masson
25 y otros, 1998)

Contenido de colágeno en el miocardio disponible del ventrículo izquierdo: se homogeneizó tejido del ventrículo izquierdo en el miocardio disponible, se sometió a electroforesis de PAGE-SDS y se electrotiñó sobre una membrana de nitrocelulosa. Las tinciones se expusieron a anticuerpos primarios, es decir, antisuero de tipo I o tipo III de colágeno de anti-rata de conejo (Chemicon). Los anticuerpos primarios se reconocieron a través de anticuerpos secundarios conjugados a fosfatasa alcalina (para tipo I de colágeno) o peroxidasa (para tipo II de colágeno).

Volumen de cámara ventricular izquierda: se determinó el volumen de la cámara de LV en los corazones detenidos en la diástole (KCI) y se fijaron en formalina bajo una presión hidrostática equivalente a la presión diastólica final del ventrículo izquierdo medida. Se insertó una barra métrica en el ventrículo izquierdo para medir la longitud interna del ventrículo izquierdo. Se midieron los diámetros transversales de la cámara de LV en dos secciones transversales con un espesor de 1 mm cerca de la base y del vértice del ventrículo (Jeremic y otros, 1996). El volumen de la cámara se calculó a partir de una invasión integrando diámetros transversales y longitud interna.

Hemodinámica ventricular sistémica e izquierda: se cierto a un transductor de presión de punta micro (Millar SPC-320),

conectado a un registro (Windograf, Gould Electronics), en la arteria carótida derecha para registrar las presiones sanguíneas sistólica y diastólica. El transductor de presión se hizo avanzar hacia el ventrículo izquierdo para medir las presiones sistólica de LV (LVSP) y diastólica final (LVEDP), el primer derivado de la presión LV durante el tiempo ($+dP/dt$) y ritmo cardiaco.

Presión sanguínea no invasiva: se midieron la presión sanguínea sistólica y el ritmo cardiaco a través del método de colapso (Letica LE 5002) en ratas concientes.

Electrolitos en orina, hormonas: las ratas se alojaron individualmente en jaulas metabólicas y se tomaron muestras de orina cada 24 horas en 1 ml de HCl 6 N. Se midió el consumo de agua. Se extrajeron las catecolaminas de la orina en columnas de Bondelut C₁₈ (Varian), se separaron a través de HPLC (vértice-II C18, 3 μ m, 50 x 4.5 mm de columna analítica, Jones Chromatography) y se cuantificaron con un detector electroquímico (Coulochem II, ESA) (Goldstein y otros, 1981). Se determinaron los niveles de aldosterona en plasma y orina y angiotensina II en plasma con radioinmunoensayos específicos (Aldoctk-2, DiaSorin and Angiotensin II, Nichols Diagnostics). Se midió el sodio y potasio en la orina a través de fotometría de flama.

Tamaño de muestra

Diez animales analizables en cada uno de los grupos de tratamiento son suficientes para detectar diferencias biológicamente importantes. Solamente las ratas con un tamaño de infarto de por lo
5 menos 10% del área de la sección del ventrículo izquierdo se incluyeron en el análisis final.

La disfunción endotelial siendo reconocida como un factor crítico en enfermedades vasculares. El endotelio juega un papel bimodal como la fuente de varias hormonas o sub-productos con
10 efectos opuestos: vasodilatación y vasoconstricción, inhibición o promoción de crecimiento, fibrinólisis o trombogénesis, producción de anti-oxidantes o agentes de oxidación. Los animales hipertensos genéticamente predispuestos con disfunción endotelial constituyen un modelo válido para determinar la eficacia de una terapia
15 cardiovascular.

La disfunción endotelial se caracteriza, por ejemplo, por tensión oxidante incrementada, ocasionando una reducción de óxido nítrico, factores incrementados involucrados en la coagulación o fibrinólisis tales como el inhibidor-1 de activación de plasminógeno
20 (PAI-1), factor de tejido (TF), activador de plasminógeno de tejido (tPA), moléculas de adhesión incrementada tales como ICAM y VCAM, factores de crecimiento incrementados tales como bFGF, TGFb, PDGF, VEGF, todos los factores ocasionando inflamación de crecimiento de célula y fibrosis.

25 El tratamiento, por ejemplo, de disfunción endotelial, puede ser

demostrado en la siguiente prueba farmacológica.

Material y Métodos

Se mantuvieron animales macho de 20-24 semanas de edad
5 SHR, comprados en RCC Lodt (Füllingsdorf, Suiza) en un cuarto con
temperatura y luz controladas con acceso libre a alimento para ratas
(Nafag 9331, Gossau, Suiza) y agua de uso. El experimento se
realizó de acuerdo con las líneas de guía de NIH y se aprobó por la
oficina veterinaria de Canton (Bew 161, Kantonates Veterinäramt,
10 Liestal, Suiza). Todas las ratas se trataron con el inhibidor de
síntesis de NO, L-NAME (Sigma Chemicals) administrado en el agua
para beber (50 mg/l) durante 12 semanas. La dosis diaria promedio
de L-NAME calculada a partir del agua consumida fue de 2.5 mg/kg/d
(escala de 2.1-2.7).

15 Las ratas fueron divididas en 2 o 3 grupos: grupo 1, control (n
= por ejemplo, 40); Grupo 2, una sal de acuerdo con la presente
invención; (n = por ejemplo, 40); para combinaciones de prueba
grupo 3, patrón de combinación; (n = por ejemplo, 30). Los fármacos
se administraron en el fluido para beber. El efecto de presión de Ang
20 II a 1 mg/kg obtenido en ratas normotensivas de controles pudo ser
reducido después del tratamiento con una sal de acuerdo con la
presente invención (Gervais y otros, 1999).

El peso del cuerpo se midió cada semana. Se registraron la
presión sanguínea sistólica y el ritmo cardiaco a través de
25 pletismografía de cola-puño, 2 y 3 semanas antes de iniciar el

estudio y a las 2 semanas después de la administración del fármaco. Se tomaron muestras de orina durante un periodo de 24 horas de ratas mantenidas en jaulas individuales (metabólica), la semana antes de empezar el tratamiento y a las 4 y 12 semanas para
5 medición de volumen y determinación de proteína, creatinina, sodio y potasio utilizando métodos de laboratorio estándares. En los mismos periodos de tiempo, se tomaron muestras de sangre del plexo retro-orbital (máximo 1 ml) para ensayos de creatinina, Na^+ y K^+ .

Se sacrificaron 10 ratas de cada grupo a las 4 semanas para la
10 recolección de riñón y corazón para análisis morfológico. Las ratas restantes se sacrificaron a las 12 semanas. Se registró el peso cardiaco y el riñón. Se realizó un muestreo de sangre terminal en EDTA al 5% a las 4 semanas (estudio de morfometría) y 12 semanas (al final del estudio) para nivel de aldosterona, determinación a
15 través de radioinmunoensayo utilizando un equipo de recubrimiento-cuenta de aldosterona-RIA de DPC (Bühlmann, Suiza).

Análisis Estadístico

Todos los datos se expresaron como $\pm$ SEM. El análisis
20 estadístico se realizó utilizando ANOVA de una dirección, seguido por una prueba de escala múltiple de Duncan una prueba de Newman-Keuls, 7 para comparación entre los diferentes grupos. Los resultados con un valor de probabilidad menor que 0.05 se consideraron estadísticamente importantes.

25 Una mejora de regresión de arterosclerosis sin afectar los

65
65

niveles de lípido en el suero, por ejemplo, puede ser demostrada utilizando el modelo de animal como el descrito por H. Kano y otros, en Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999).

5 Las sales y combinaciones de acuerdo con la presente invención que pueden ser usadas para la regresión de una arterosclerosis inducida por dieta de colesterol, pueden ser demostradas utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C. Jiang y otros, en Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037.

10 Las sales y combinaciones de acuerdo con la presente invención que pueden ser utilizadas para el tratamiento de falla renal, especialmente falla renal crónica, pueden ser demostradas utilizando el modelo de prueba descrito por, por ejemplo, D. Cohen y otros, en Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998).

15 Las preparaciones farmacéuticas de la presente que, si se así se desea, pueden contener más sustancias farmacológicamente activas, se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización, y contienen de
20 aproximadamente 0.1% a 100%, en especial de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% de liofilizatos hasta 100% de la sustancia activa.

La invención similarmente se refiere a composiciones que contienen las sales de acuerdo con la invención.

25 La invención similarmente se refiere al uso de las sales de

66
66

acuerdo con la invención preferiblemente para la producción de preparaciones farmacéuticas, en especial para la profilaxis y también para el tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser inhibidas bloqueando el receptor de AT_1 . Los usos principales son

5 para el tratamiento de alta presión sanguínea y falla cardíaca congestiva, así como infarto post-miocardio.

La invención similarmente se refiere al uso para la profilaxis y tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser inhibidas bloqueando el receptor de AT_1 , en donde un paciente, incluyendo un

10 paciente ser humano, que requiere de dicho tratamiento se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinación con por lo menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y enfermedades relacionadas listadas

15 antes o después.

La invención similarmente se refiere a combinaciones, por ejemplo, combinaciones farmacéuticas, que contienen una sal de la presente invención o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con por lo menos una

20 composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y enfermedades relacionadas como las listadas antes o después, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las combinaciones con otras composiciones para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y

25 enfermedades relacionadas como las listadas antes o después, o en

67
67

cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, son asimismo objetos de la presente invención.

La combinación puede hacerse, por ejemplo, con las siguientes composiciones, seleccionadas del grupo que consiste:

5 (i) un inhibidor de reductasa de HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ii) un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) un bloqueador del canal de calcio o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 (vi) un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina/endopeptidasa neutra doble (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 (viii) un inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inhibidores de reductasa HMG-Co-A (también denominados
25 como inhibidores de reductasa de β -hidroxi- β -metilglutaril-co-

enzima-A) se entiende que son aquellos agentes activos que pueden ser utilizados para reducir los niveles de lípido, incluyendo colesterol, en la sangre.

Esta clase inhibidores de reductasa HMG-Co-A comprende
5 compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se hace mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina,
10 simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de reductasa HMG-Co-A son aquellos agentes que han sido vendidos, muy preferidos son fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable
15 de los mismos.

La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I a angiotensina II con los así llamados inhibidores de ACE (también denominados inhibidores de enzima de conversión de angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y
20 de esta manera también hace posible terapéutico para el tratamiento de falla cardiaca congestiva.

La clase inhibidores de ACE comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que
25 consiste de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril,

69
61

cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perinopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Los inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido vendidos, muy preferidos son benazepril y enalapril.

La clase de CCBs especialmente comprende dihidropiridinas (DHPs) y no-DHPs, tales como CCBs de tipo diltiazem y de tipo verapamil.

- 10 Un CCB útil en dicha composición preferiblemente es una DHP representativa seleccionada del grupo que consiste de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina, y preferiblemente es una no-DHP representativa
- 15 seleccionada del grupo que consiste de flumarizina, prenilamina, diltiazem, fendileno, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Todos estos CCBs terapéuticamente se utilizan, por ejemplo, como fármacos anti-hipertensores, anti-angina de pecho o
- 20 anti-arritmicos. Los CCBs preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamil, o, por ejemplo, dependiente de CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Especialmente preferida como de DHP es la amlotipina, o una sal
- 25 farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato de la misma.

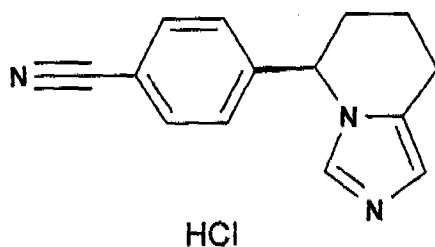
Un representante especialmente preferido de las no-DHPs es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial su clorhidrato.

El inhibidor de aldosterona-sintasa es una enzima que
5 convierte corticoesterona a aldosterona hidroxilando la corticoesterona para formar 18-OH-corticoesterona y 18-OH-corticoesterona a aldosterona. La clase inhibidores de aldosterona-sintasa se sabe que es aplicada para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario y comprende tanto inhibidores de
10 aldosterona-sintasa esteroideas como no esteroideas, los últimos siendo muy preferidos.

Se da preferencia a inhibidores de aldosterona-sintasa comercialmente disponibles o a aquellos inhibidores de aldosterona-sintasa que han sido aprobados por las autoridades de salud.

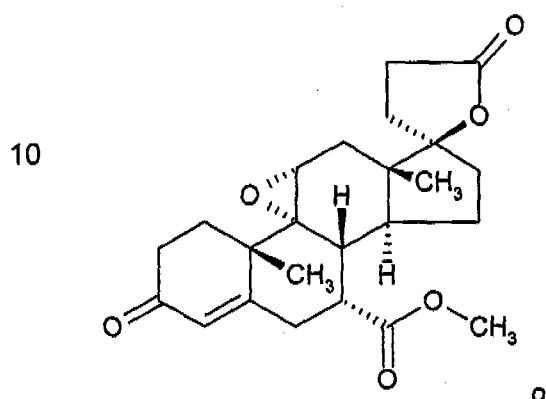
15 La clase de inhibidores de aldosterona-sintasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores aromatasa no esteroideas, anastrozol, fadrozol (incluyendo su (+)-enantiómero), así como el
20 inhibidor de aromatasa esteroideal, exemestano, o, en cada caso, cuando es aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El inhibidor de aldosterona-sintasa no esteroideal muy preferido es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (patentes de E. U.
25 A. 4617307 y 4889861) de la fórmula:



5

Un antagonista de aldosterona esteroidal preferido es eplerenona de la fórmula:



10

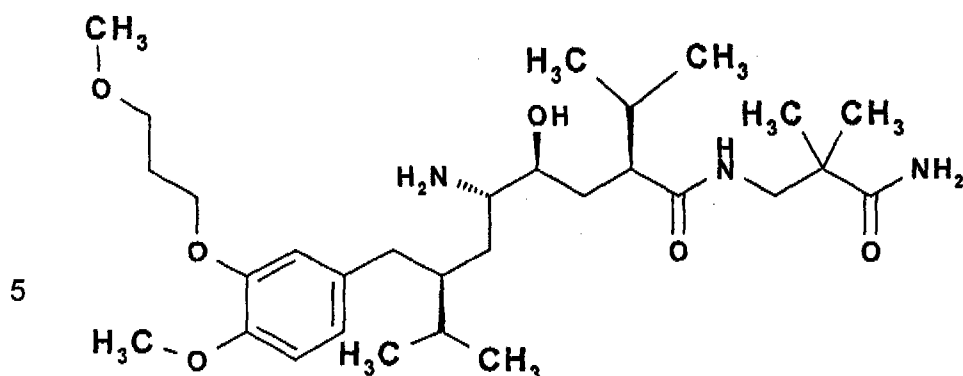
15 espironolactona.

Un inhibidor doble de enzima de conversión de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Una antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (cf. EP526708 A), y además tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un inhibidor de renina es, por ejemplo, un inhibidor de renina no peptídica tal como el compuesto de la fórmula:

25



químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-
 10 3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Este representante específicamente se describe en EP 678503 A. Especialmente preferido es la sal de hemi-fumarato del mismo

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida,
 15 hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalidon. El muy preferido es hidroclorotiazida.

Preferiblemente, las cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención pueden ser administras simultánea o
 20 secuencialmente en cualquier orden, en forma separada, o en una combinación fija.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de
 25 datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo,

Publicaciones Mundiales de IMS). Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia. Cualquier experto en la técnica totalmente está capacitado para identificar los agentes activos y, basándose estas referencias, asimismo está capacitado para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándares tanto in vitro como in vivo.

Los ingredientes activos correspondientes o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también se pueden utilizar en la forma de un solvato, tal como un hidrato o incluir otros solventes, utilizados para la cristalización.

Los compuestos que serán combinados pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, estos pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también pueden ser formadas y presentar, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases.

En una variante de esto, la presente invención asimismo se refiere a un "equipo de partes", por ejemplo, en el sentido de que los componentes que serán combinados de acuerdo con la presente invención pueden ser dosificados independiente o a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes, es decir, simultáneamente o a diferentes puntos de tiempo. Las partes del equipo de partes entonces pueden ser, por

74
74

ejemplo, administradas simultánea o cronológicamente en etapas, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes. De preferencia, los intervalos son seleccionados de manera que el
5 efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que podría ser obtenido a través del uso de solamente cualquiera de uno de los componentes.

La invención además se refiere a un paquete comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención
10 junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial.

La dosificación puede depender de varios factores, tales como el modo de aplicación, especie, edad y/o condición individual. Para aplicación oral, las dosis que serán administrarse diariamente son de entre aproximadamente 0.25 y 10 mg/kg, y para animales de sangre
15 caliente con un peso del cuerpo de aproximadamente 70 kilogramos, preferiblemente de entre aproximadamente 20 mg y 500 mg, especialmente 40 mg, 80 mg, 160 mg y 320 mg, con base en el ácido libre.

La invención se ilustra en particular a través de los ejemplos y
20 también se refiere a los nuevos compuestos nombrados en los ejemplos y a su uso y a métodos para la preparación de los mismos.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no limitar la invención de ninguna manera.

Producción del material de partida

Los materiales de partida para la todos los nuevos hidratos de sal de calcio de valsartan y magnesio de valsartan han sido producidos de la siguiente manera. Además, los materiales de
5 partida han sido caracterizados a través de varios métodos analíticos.

Ejemplo SM1 (para Material de Partida)

Ejemplo de producción como material de partida para la sal de
10 calcio como el tetrahidrato $A_{0, Ca}$ in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina

Se disolvieron 21.775 g de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina a temperatura ambiente en 300 ml de etanol. A través de una adición
15 cuidadosa de 300 ml de agua, la concentración de etanol se redujo a un volumen del 50%. Al utilizar un agitador magnético, se agregaron lentamente 3.89 g de $Ca(OH)_2$ en pequeñas porciones a esta solución ligeramente ácida (pH 4), transparente, de manera que el valor de pH temporalmente no excedió a un valor de aproximadamente 8. Ya que
20 absorbe CO_2 del aire, la $Ca(OH)_2$ utilizada contiene huellas de $CaCO_3$; por lo tanto, la cantidad agregada incluye un exceso de 5%. Después de agregar la cantidad estequiométrica de $Ca(OH)_2$, el pH fue de aproximadamente 6, y después de agregar el exceso de incremento a 7. La solución se hizo turbia a través de una pequeña
25 cantidad de $CaCO_3$ finamente dividido, el cual se removió a través de

75
76

filtro doblado. El producto contenido en la solución se cristalizó continuamente después de la remoción del contenido de alcohol permitiendo reposar a temperatura ambiente. El procedimiento puede ser acelerado utilizando un plato plano en un secador de aire de recirculación a 40°C. Después de una concentración a aproximadamente una mitad, el contenido de alcohol de la solución cayó aproximadamente 10% en volumen y la mayoría del producto se cristalizó. Se filtró, se enjuagó durante un periodo corto con 10% en volumen de etano y se secó a 40°C hasta alcanzar un peso constante. Se obtuvo el tetrahidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $A_{0, Ca}$.

El punto de fusión para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{0, Ca}$, producido de acuerdo con el ejemplo dado anteriormente para el material de partida, para una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹, y en un recipiente o contenedor de espécimen cerrado con un pequeño volumen de aproximadamente 22 microlitros, se determinó como $T^{fus} = 205^{\circ}\text{C}$ y la entalpía de fusión como $\Delta_{fus}H = 92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. La densidad de los cristales de tetrahidrato $A_{0, Ca}$ de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, producida de acuerdo con el ejemplo para materiales de partida, determinada a través de un picnómetro de helio, fue de 1.297 g·cm³. La rotación óptica específica del tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{0, Ca}$ de acuerdo con este ejemplo de producción se midió a 20°C en

metanol como una solución al 1% de $[\alpha]^{20}_D = +1^\circ$ y en agua también a 20°C como una solución al 0.4% de $[\alpha]^{20}_D = -39^\circ$.

La pureza del enantiómero del hidrato de sal producido de acuerdo con el procedimiento de los materiales de partida, principalmente el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{0,ca}$ se determinó a través de un método de HPLC estereoespecífico. La separación estereoespecífica se logró a través de una columna quiral (Chiral AGP). La pureza del enantiómero para $A_{0,ca}$ se determinó como $ee = 100\%$.

La medición del espectro infrarrojo tomó lugar a través de ATR-IR (Reflexión Total Atenuada-Espectroscopia Infrarroja) utilizando el instrumento BX de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra.

Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR se listan a continuación para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{0,ca}$ producido de acuerdo con el Ejemplo SM1 con los siguientes valores expresados en números de onda recíprocos (cm^{-1}): 3594; 3306; 2954; 1621; 1578; 1458; 1441; 1417; 1364; 1319; 1274; 1211; 1180; 1137; 1012; 1002; 758; 738; 696; 666.

El contenido de agua es en teoría del 13.2% para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan. Al utilizar el termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA), se determinó el contenido de agua como de 13.0%. Se calculó una fórmula total para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{0,ca}$ a partir de ésta como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Ca}^{2+} \cdot 3.9 \text{H}_2\text{O}$.

76
78

Al utilizar la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el tetrahidrato como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Los resultados para la sal de calcio del tetrahidrato de valsartan $A_{0,ca}$ se listan en el siguiente cuadro.

10

15

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0
50	0
75	0.5
100	3.5
125	10.2
150	12.4
175	12.8
200	12.9
225	13.0
250	13.3
275	13.2

20

El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier es como sigue para las líneas características para el lote de la sustancia $A_{0,ca}$ como el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan:

25

d en [$\text{\AA}$] 16.27, 9.90, 9.39, 8.04, 7.71, 7.05, 6.49, 6.34, 6.20, 5.87, 5.75, 5.66, 5.20, 5.05, 4.95, 4.73, 4.55, 4.33, 4.15, 4.12, 3.95, 3.91, 3.87, 9.35.

77
79

El análisis elemental proporciona los siguientes valores medidos de los elementos presentes en calcio-valsartan-tetrahidrato de agua. La evaluación de agua se realizó a 130°C después de la expulsión. Los hallazgos del análisis elemental, dentro de los límites de error, corresponden a la fórmula $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Ca^{2+} \cdot 4 H_2O$.

	% encontrado	% calculado
C	52.82	52.83
H	6.42	6.47
10 N	12.91	12.83
O	20.20	20.53
Agua	13.25	13.21
Ca	7.03	7.35

15 Ejemplo SM2 (para Material de Partida)

Ejemplo de producción de la sal de magnesio como el hexahidrato $A_{0,Mg}$ in situ (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina

Se disolvieron 43.55 g del valsartan (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina a temperatura ambiente en 600 ml de 50% en volumen de etano (a partir de etano absoluto, ver Merck y agua de cuarzo-bidestilada). La solución ligeramente turbia se hizo transparente después de agregar 50 ml más de etanol al 50%. Utilizando un agitador magnético, de
25 agregaron lentamente 4.03 g o 0.1 M de MgO (Merck p.a.) en

80
80

pequeñas porciones a esta solución ligeramente ácida con un valor de pH de 4. El valor de pH por consecuencia de incrementó a aproximadamente 6. El procedimiento se efectuó con un exceso de 10%, es decir, se agregaron 0.40 g adicionales de MgO. Este exceso
5 no se disuelve totalmente, y el valor de pH se incrementa aproximadamente 7.5. El pequeño residuo se filtró de la solución a través de un filtro doblado y se lavó con 50 ml de etanol al 50%.

La solución transparente combinada se concentró cuidadosamente a 40°C mientras se agitaba con un agitador
10 magnético en un plato de cristalización grande. Al final de este procedimiento, la solución presentó una tendencia a endurecerse a un gel vítreo. El raspado con una barra de vidrio indujo la cristalización in situ en esta fase, que pudo ser reconocida por el color blanco y el sólido cristalino así formado. El producto se secó a
15 50°C en un secador de aire en circulación hasta que alcanzó un peso constante. La producción de la sal de magnesio como el hexahidrato $A_{0,Mg}$ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina es de 53.7 g a 95% basándose en el valsartan empleado como el ácido libre.

20 El punto de fusión del hidrato de sal $A_{0,Mg}$ producido de acuerdo con el procedimiento dado anteriormente, principalmente el magnesio-valsartan-hexahidrato, para una velocidad de flujo de 10 $K \cdot min^{-1}$, en un recipiente o contenedor de muestra sellado con un pequeño volumen interno, en una cantidad de 2.24 mg, se midió a
25 $T_{fus} = 132^{\circ}C$ y una entalpía de fusión a $\Delta_{fus}H = 64 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

La densidad de los cristales del hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan producida de acuerdo con el Ejemplo SM2, determinada a través de un picnómetro de helio, fue de $1.273 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. La rotación óptica específica del magnesio-valsartan-hexahidrato $A_{0,Mg}$ producido de acuerdo con el ejemplo anterior para materiales de partida se midió como una solución al 1% en metanol $[\alpha]^{20}_D = -14^\circ$ y con la misma concentración en agua como $[\alpha]^{20}_D = -38^\circ$.

La pureza del enantiómero de la sal de magnesio del hexahidrato de valsartan $A_{0,Mg}$ producida de acuerdo con el procedimiento para los materiales de partida se determinó a través de un método de HPLC estereoespecífico. La separación estereoespecífica se logró a través de una columna quiral (Chiral AGP). La pureza del enantiómero se determinó como $ee = 99.6\%$.

La medición del espectro infrarrojo tomó lugar a través de ATR-IR (Espectroscopia de Reflexión Total Atenuada-Infrarroja) utilizando el instrumento Spektrum BX de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra.

El material de partida, el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan $A_{0,Mg}$ tiene las siguientes bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR listadas a continuación con valores expresados en números de onda recíprocos (cm^{-1}): 3374; 3272; 2956; 1619; 1556; 1465; 1420; 1394; 1271; 1175; 1015; 975; 836; 766; 751; 741; 730.

El contenido de agua teórico del hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan es de 19.1%. Al utilizar un instrumento

82
82

acoplado basándose en espectroscopia infrarroja de transformación de Fourier de termogravimetría (TG-FTIR, IFS 28 de las compañías Netzsch Gerätebau GmbH, Selb, Bayen y Bruker Optik GmbH, Karlsruhe), mientras se medía simultáneamente la pérdida de peso y
5 se identificaba el componente de material, utilizando espectroscopia infrarroja (liberación de agua), se determinó el contenido de agua para el hexahidrato de la sal de magnesio del valsartan $A_{0,Mg}$ con la pérdida de peso hasta la platina para 225°C a 18.7%. Se calculó la fórmula total para el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan
10 $A_{0,Mg}$ a partir de ésta como $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Mg^{2+} \cdot 5.9 H_2O$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua la el hexahidrato como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10 K \cdot min^{-1}$. Los resultados para la sal
15 de magnesio del hexahidrato de valsartan $A_{0,Mg}$ se listan a continuación.

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.0
50	1.2
75	4.2
100	11.0
125	16.7
150	17.7
175	18.3

20

25

83
83

200	18.5
225	18.7
250	18.9
275	19.3

5 El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier es como sigue para las líneas características para el lote de la sal de magnesio del hexahidrato de valsartan $A_{0,Mg}$.
d en [Å]: 19.78, 10.13, 9.84, 7.28, 6.00, 5.81, 5.67, 5.21, 5.04, 4.88,
10 4.21, 4.18, 4.08, 3.95, 3.46, 3.42.

El análisis elemental proporciona los siguientes valores medidos de los elementos presentes en el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan y de agua. La evaluación de agua se realizó a 130°C después de la expulsión. Los hallazgos del análisis elemental,
15 dentro de los límites de error, corresponden a la fórmula de suma $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Mg^{2+} \cdot 6 H_2O$.

	% encontrado	% calculado
C	51.03	50.94
20 H	7.00	6.95
N	12.45	12.3
O	25.02	25.44
Agua	19.08	19.10
Mg	4.35	4.29

EJEMPLOS DE TRABAJO

EJEMPLO 1

5 Producción de la sal de calcio como el tetrahidrato $A_{1,Ca}$ in situ (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

Se cargaron 30.18 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-
 10 amina como el tetrahidrato $A_{1,Ca}$ a un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y se deshidrató parcialmente a 34°C en una atmósfera de N_2 libre de agua con una velocidad de flujo de 50 ml·min⁻¹ durante un intervalo de 50 horas. La pérdida de peso observada, es decir, la pérdida de agua después del intervalo
 15 de tiempo 50 horas, fue de 7.9%. El agua ligada en este punto final para la sal de calcio de valsartan estuvo bajo consideración del contenido de agua para el material de partida $A_{0,Ca}$, el cual fue de 12.9% solamente 5.0%. El equilibrio consecutivo de la sal de calcio de valsartan parcialmente deshidratada se ejecutó en una atmósfera
 20 de aire con una humedad relativa de 60% y a una temperatura de 23°C. La sustancia equilibrada obtenida fue el tetrahidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina y $A_{1,Ca}$.

El punto de fusión para el tetrahidrato de la sal de calcio de
 25 valsartan $A_{1,Ca}$ producido de acuerdo con el Ejemplo 1 para una

velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ en un recipiente o contenedor de especímenes cerrado con un pequeño volumen interno de aproximadamente 22 microlitros y un peso de muestra de 2.67 mg es de $T_{\text{fus}} = 190^\circ\text{C}$. La entalpía de fusión para $A_{1,\text{Ca}}$ se calculó a partir de la misma medición como se explicó anteriormente con $\Delta_{\text{fus}}H = 79 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

El espectro infrarrojo del tetrahidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $A_{1,\text{Ca}}$ se midió como un instrumento de ATR-IR BX de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra.

Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR listadas a continuación para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan $A_{1,\text{Ca}}$ con valores expresados en números de ondas recíprocos (cm^{-1}): 3594; 3307; 2960; 1621; 1578; 1459; 1442; 1417; 1407; 1364; 1357; 1319; 1774; 1211; 1180; 1137; 1105; 1099; 1012; 1003; 758; 738; 698.

El contenido de agua en teoría es de 13.2% para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan. Utilizando un termoequilibrador TGS-2, se determinó el contenido de agua para la sustancia producida de acuerdo con el Ejemplo 1 con 13.4%. Una cantidad de H_2O al 1.1% se liberó y nada de agua ligada en la sal de calcio de valsartan $A_{1,\text{Ca}}$, de manera que la cantidad total de agua ligada fue de 12.3%. Se calculó una fórmula total a partir de este valor para $A_{1,\text{Ca}}$ como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Ca}^{2+} \cdot 3.7 \text{ H}_2\text{O}$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de

46
86

agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el tetrahidrato de sal de calcio de valsartan como una función de temperatura se midió a una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. Los resultados para la sal de calcio de tetrahidrato de valsartan A_{1,ca} se listan como sigue:

10

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	1.1
50	3.3
75	5.1
100	9.6
125	12.1
150	12.9
175	13.2
200	13.3
225	13.4
250	13.3
275	13.7

15

EJEMPLO 2

20

Producción de la sal de calcio como el tetrahidrato A_{2,ca} in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

25

Se cargaron 32.17 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato A_{0,ca} a un termoequilibrador TGS-2

(Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y se deshidrato parcialmente a 50°C en una atmósfera de N₂ libre de agua con una velocidad de flujo de 50 ml·min⁻¹ durante un intervalo de tiempo de 21 horas. La pérdida de peso, es decir la pérdida de agua se observó directamente y se alcanzó un volumen de 9.9%. El agua ligada en este punto final para la sal de calcio de valsartan estuvo bajo consideración del contenido de agua para el material de partida A_{0,Ca}, que es de 12.9%, solamente 3%, un valor que corresponde a una sal de calcio de monohidrato de valsartan.

10 El equilibrio de este monohidrato de la sal de calcio de valsartan en una atmósfera de aire con una humedad relativa en aire de 29% y a una temperatura de 23°C se observó directamente durante un intervalo de tiempo de 46 horas en el termoequilibrador a través de una situación prácticamente en equilibrio con un consumo
15 de 6.0% de H₂O. El contenido final de agua ligada es de 9.0%, correspondiendo a 2.6 moles de agua por molécula de sal de calcio de valsartan. La sustancia, principalmente (C₂₄H₂₇N₅O₃)⁻² Ca²⁺ · 2.6 H₂O además es agua equilibrada en un secador con una humedad relativa de 90.5%, a una temperatura de 23°C y durante un intervalo
20 de tiempo de 72 horas. Se obtuvo el tetrahidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina A_{2,Ca}.

El punto de fusión para el tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan A_{2,Ca} producido de acuerdo con el Ejemplo 2, para una
25 velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹ y en un recipiente de

88
88

espécimen cerrado con un volumen interno pequeño y con una carga de muestra de 1.56 mg medida en un DSC Pyris (Calorímetro de Exploración Diferencial) se determinó como $T_{fus} = 195^{\circ}\text{C}$ y la fusión como $\Delta_{fus}H = 89 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

5 El contenido de agua en teoría es de 13.2% para un tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan. Al utilizar un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una medición en una atmósfera de N_2 libre de agua, el contenido de agua para la sustancia producida de acuerdo con el Ejemplo 2 para
10 el intervalo de temperatura de 25 a 225°C se determinó como 12.6%. Se calculó una fórmula total a partir de este valor para $\text{A}_{2,\text{Ca}}$ como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Ca}^{2+} \cdot 3.8 \text{ H}_2\text{O}$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el
15 tetrahidrato $\text{A}_{2,\text{Ca}}$ como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Los resultados se listan a continuación.

20

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0
50	0
75	0
100	4.7
125	11.1

25

89
89

5

150	11.9
175	12.3
200	12.5
225	12.6
250	12.7
275	13.3

El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X medida con una cámara Guinier es como sigue para las líneas características para este lote de tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan:

d en [Å]: 16.16, 9.90, 9.40, 0.05, 7.72, 7.04, 6.49, 6.35, 5.82, 4.94, 4.73, 4.13, 3.93.

EJEMPLO 3

15

Producción de la sal de calcio como el trihidrato $B_{1,ca}$ in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

Se colocaron 28.24 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato $A_{0,ca}$ en una charola abierta de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y se deshidrato parcialmente a 50°C en una atmósfera de N_2 libre de agua teniendo una velocidad de flujo de 50 ml·min⁻¹ durante un intervalo de tiempo de 28 horas. La pérdida de peso, es decir, la pérdida de

90
90

agua se observó directamente con el termoequilibrador y la etapa final de deshidratación se seleccionó a una pérdida de agua de 10.0%. El agua ligada en este punto final para la sal de calcio del valsartan fue de 2.9%, un valor que corresponde con 0.8 moles de
5 agua, el cual está en relación con 1 mol de sal de calcio de valsartan.

El equilibrio de este monohidrato es espontáneo a una temperatura de 22°C y a una humedad relativa en aire de 34% con un tiempo de relajación de aproximadamente 1 hora. El equilibrio final
10 prácticamente se alcanzó después de 9 horas con un contenido de agua de 9.7%. El procedimiento de deshidratación-hidratación-hidratación proporcionó la sustancia del trihidrato de la sal de calcio (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, B_{1,Ca}.

15 El punto de fusión para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{1,Ca} producido de acuerdo con el Ejemplo 2, para una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹, y en un recipiente de espécimen cerrado con un volumen interno pequeño, y con un peso de muestra de 3.98 mg se determinó como T_{fus} = 176°C y la entalpía
20 de fusión es de Δ_{fus}H = 7 kJ·mol⁻¹. La cristalinidad de la sal de calcio de valsartan B_{1,Ca} es de aproximadamente 10%.

El contenido de agua se determinó con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una medida en una atmósfera de N₂ libre de agua y una velocidad de calentamiento
25 de 10 K·min⁻¹. El contenido de agua para la sustancia B_{1,Ca} producida

de acuerdo con el Ejemplo 3, es para la platina a la temperatura de 225°C determinada con un 9.7%. La cantidad total de agua ligada en $B_{1,Ca}$, fue de 9.2% calculado como la pérdida de peso a 225°C y la cantidad de agua que se evaporó a 25°C. Se calculó una fórmula total a partir de este valor para $B_{1,Ca}$ como $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Ca^{2+} \cdot 2.7 H_2O$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el trihidrato $B_{1,Ca}$ como una función de la temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10\ K \cdot min^{-1}$. Las mediciones se aclararon como sigue:

Temperatura [$^{\circ}C$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.5
50	2.0
75	3.9
100	5.7
125	8.1
150	9.2
175	9.5
200	9.7
225	9.7
250	9.9
275	10.2

Los valores calculados de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X medidos con un difractómetro de polvo PW 1710 de Philips Analytical X-ray,

7602 Amelo, NL se corrigieron con mediciones de referencia hechas con la cámara Guinier (FR 552 de Enraf Nonius, Delft, NL). Las correcciones para los intervalos de plano entre la estructura cristalina para alcanzar los valores medidos y calculados para la
5 cámara Guinier a partir del difractómetro de polvo PW 1710 se clasificaron de +0.55 Å para un valor d de 16 Å a +0.02 Å para un valor d de 5.7 Å. No se necesitaron de correcciones para los valores más bajos de d.

Los intervalos de plano entre la ente la estructura cristalina se
10 proporcionan a continuación para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan B_{1,Ca}, producido de acuerdo con el Ejemplo 3:

d en [Å] : 16.1, 11.5, 10.0, 9.42, 9.12, 8.10, 7.78, 7.03, 6.48, 6.08, 5.76, 5.12, 4.91, 4.72, 4.48, 4.31.

15

EJEMPLO 4

Producción de la sal de calcio como el trihidrato B_{2,Ca}, in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

20

Se colocaron 33.84 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato A_{0,Ca}, en una charola abierta de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y en tetrahidrato A_{0,Ca} se deshidrato parcialmente a 61°C en una
25 atmósfera de N₂ libre de agua con un flujo de gas de 50 ml·min⁻¹

durante un intervalo de tiempo de 205 minutos. La pérdida de peso, es decir la pérdida de agua se observó directamente con el termoequilibrador y la etapa final de deshidratación se selecciono a una pérdida de agua de 6.4%. El agua aún ligada en este punto final para la sustancia de sal de calcio de valsartan fue de 6.5%, un valor que corresponde a 1.9 moles de agua con relación a 1 mol de sal de calcio de valsartan. El equilibrio del dihidrato a 23°C y la humedad relativa a 22% en aire como un tiempo de relajación de aproximadamente 30 minutos revelaron una producción de un trihidrato. El procedimiento de deshidratación-rehidratación proporcionó la sustancia del trihidrato de la sal de calcio $B_{2,Ca}$, (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

El punto de fusión para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{2,Ca}$ producido de acuerdo con el Ejemplo 4, para una velocidad de calentamiento $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$, en un recipiente de especímenes cerrado con un pequeño volumen interno, y con un peso de muestra de 2.49 mg se determinó como $T_{fus} = 198^\circ\text{C}$ y para el segundo componente $T_{fus} = 204^\circ\text{C}$. Los dos puntos de fusión se aclararon fácilmente, principalmente que el material producido es una mezcla del trihidrato $B_{2,Ca}$ y el tetrahidrato $A_{0,Ca}$. La entalpía de fusión para los dos picos de fusión reveló los valores para el trihidrato $B_{2,Ca}$ de $\Delta_{fus}H = 53\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para el tetrahidrato $A_{0,Ca}$ de $\Delta_{fus}H = 4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

La curva de DSC (Calorimetría de Exploración Diferencial)

94
97

como un peso de muestra de 2.49 mg del trihidrato $B_{2,ca}$ de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina con una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ en un recipiente de especímenes cerrado con un pequeño volumen interno reveló además de los picos de fusión a 98 y 204°C , una transición de vidrio como un fenómeno de estado sólido relacionado con sustancias amorfas. La temperatura de transición de vidrio se determinó con un valor de $T_g = 66^{\circ}\text{C}$ y el cambio del calor específico es para esta temperatura $\Delta c_p = 0.10\text{ J}\cdot(\text{g}\cdot\text{K})^{-1}$. La temperatura de transición de vidrio observada es una evidencia absoluta de material amorfo presente en la sustancia producida de acuerdo con el Ejemplo 4 y el valor para el cambio del calor específico es un parámetro para la cuantificación de la capacidad amorfa.

Una cantidad adicional de un estimado de 18% es de material amorfo, el trihidrato $B_{2,ca}$ se aproximó con la entalpía de fusión de $53\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ como un 78% y el tetrahidrato $A_{0,ca}$, el cual tiene forma pura como material de partida, la entalpía de fusión $\Delta_{fus}H = 92\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ se aproximó en el material producido del Ejemplo 4 con 4%.

El contenido de agua se determinó con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una medición en una atmósfera de N_2 libre de agua y una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. El contenido de agua para la sustancia $B_{2,ca}$, producida de acuerdo con el Ejemplo 4, es para la platina de la pérdida de peso a la temperatura de 225°C determinado como 9.7%.

95
95

Se calculó una fórmula total a partir de este valor para $B_{2, Ca}$ como $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Ca^{2+} \cdot 2.8 H_2O$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el trihidrato $B_{2, Ca}$ como una función de la temperatura, se midió a una
5 velocidad de calentamiento de $10 K \cdot min^{-1}$. Las mediciones se produjeron como sigue:

10

15

Temperatura [$^{\circ}C$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0
50	0.7
75	1.9
100	5.5
125	8.4
150	9.2
175	9.5
200	9.7
225	9.7
250	9.8
275	10.1

20

25

Los valores calculados de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X medidos con una cámara Guinier FR 552 de Euraf Nonius, Delft, NL en una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación $Cu-Ka^1$, se obtuvieron para $B_{2, Ca}$. Los intervalos de plano entre la estructura cristalina se proporcionan a continuación para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{2, Ca}$, producido de acuerdo con el

96
96

Ejemplo 4:

d en [Å] : 16.2, 11.47, 9.94, 9.44, 9.01, 8.13, 7.80, 7.05, 6.50, 6.09, 5.79, 4.95, 4.16, 4.74.

La pureza del enantiómero del hidrato de sal producido de acuerdo con el Ejemplo 4 se determinó a través de un método de HPLC estereoespecífico. La separación estereoespecífica se obtuvo a través de una columna quiral (Chiral AGP). La pureza del enantiómero para el trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{2, Ca}$ se determinó como $ee = 99.65$.

10

EJEMPLO 5

Producción de la sal de calcio como el trihidrato $B_{3, Ca}$ in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

Se colocaron 32.15 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato $A_{0, Ca}$ en una charola abierta de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y el tetrahidrato $A_{0, Ca}$ se deshidrató parcialmente a 60°C en una atmósfera de N_2 libre de agua con un flujo de gas de 50 ml·min⁻¹ durante un intervalo de tiempo de 255 minutos. La pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua se observó con el termoequilibrador y la etapa final seleccionada de deshidratación fue de 7.0%. El agua aún ligada en este punto final para la sustancia de la sal de calcio de

20

25

valsartan fue de 5.9%, un valor que corresponde a 1.4 moles de agua con relación a 1 mol de la sal de calcio de valsartan. La rehidratación a 23°C y una humedad relativa de 30% en aire se observó con un procedimiento de un tiempo de relajación de 30 minutos. El procedimiento de deshidratación-rehidratación proporcionó la sustancia del trihidrato de la sal de calcio (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina de $B_{3,Ca}$.

El punto de fusión del trihidrato de la sal de calcio de valsartan $B_{3,Ca}$ producido de acuerdo con el Ejemplo 5, para una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$, en un recipiente de especímenes cerrados con un pequeño volumen interno, y con un peso de muestra de 2.87 mg, se determinó como $T_{fus} = 191^\circ\text{C}$. Se observaron picos de fusión adicionales para el material producido de acuerdo con el Ejemplo 5, principalmente para 196, 205 y 213°C . La entalpía de fusión para los diferentes picos de fusión se utiliza para una aproximación del análisis cuantitativo del material producido de acuerdo con el Ejemplo 5, principalmente 87% del material para el punto de fusión de 191°C como $B_{3,Ca}$, 10% del material para el punto de fusión de 196°C como $B_{2,Ca}$, 0.5% del material para el punto de fusión de 205°C como $A_{0,Ca}$, y 3% del material para el punto de fusión de 313°C como $D_{1,Ca}$. Los resultados revelan claramente un material, producido de acuerdo con el Ejemplo 5, que es dominado por un componente principal, $B_{3,Ca}$.

El contenido de agua se determinó con un termoequilibrador

98
98

TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una medición en una atmósfera de N₂ libre de agua y una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. El contenido de agua para el material con B_{3,Ca} como el componente principal es para la platina a la temperatura de 225°C
 5 determinado con 10.1%. Se calculó una fórmula total para el contenido de agua ligada de 9.8% para B_{3,Ca} como (C₂₄H₂₇N₅O₃)²⁻·Ca²⁺ · 2.9 H₂O.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N₂ libre de agua, la pérdida de peso, es decir la pérdida de agua para el
 10 material, producida de acuerdo con el Ejemplo 5, con B_{3,Ca} como el componente dominante se midió como una función de temperatura a una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. Las mediciones revelan los siguientes resultados:

15

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.3
50	1.2
75	2.5
100	5.7
125	8.7
150	9.6
175	9.9
200	10.0
225	10.1
250	10.2
275	10.5

20

25

Los valores calculados de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X medidos con una cámara Guinier FR 552 de Euraf Nonius, Delft, NL en una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación Cu-Ka¹, se obtuvieron para la sustancia producida de acuerdo con el Ejemplo 5, con el componente principal B_{3,Ca}.

Los intervalos de plano entre la estructura cristalina se proporcionan a continuación para el material, producido de acuerdo con el Ejemplo 5 con el trihidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, B_{3,Ca} como el componente dominante:

d en [Å] : 16.11, 11.44, 9.90, 9.40, 9.01, 8.04, 7.73, 7.03, 6.47, 6.33, 6.09, 5.80, 5.17, 4.95, 4.73, 4.48, 4.33, 4.15, 4.11, 3.94, 3.61.

El espectro infrarrojo del trihidrato de la sal de calcio B_{3,Ca} de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, como el componente principal del material producido de acuerdo con el Ejemplo 5, se midió con un instrumento BX de ATR-IR de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra.

Las bandas de absorción características de la espectroscopia ATR-IR se listan a continuación para el material producido de acuerdo con el Ejemplo 5, conteniendo la sustancia dominante, principalmente la sal de calcio como trihidrato (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina B_{3,Ca}, con los valores expresados en numero de onda

100
100

recíprocos (cm^{-1}): 3309; 2959; 2930; 2870; 1621; 1577; 1505; 1458; 1416; 1405; 1354; 1273; 1210; 1179; 1138; 1104; 1099; 1012; 1003; 974; 941; 906; 856; 841; 737; 667.

5

EJEMPLO 6

Producción de calcio como monohidrato $\text{C}_{1,\text{Ca}}$ in situ de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

10 Se comprimieron 65.5 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato $\text{A}_{0,\text{Ca}}$ en un crisol abierto de un dispositivo que permite fijar una temperatura y un programa de humedad como una función de tiempo y registro para intervalos de

15 tiempo seleccionados, el patrón de difracción de rayos X (cámara de difracción de polvo X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Amelo, NL). La temperatura isotérmica es de 40°C y la atmósfera de N_2 libre de agua se fijo a una velocidad de flujo de $100 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$. En un paso de producción paralelo, se colocaron 4.66 mg de (S)-N-(1-carboxi-2-

20 metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el trihidrato $\text{A}_{0,\text{Ca}}$ en un crisol abierto de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y el tetrahidrato $\text{A}_{0,\text{Ca}}$ se expuso a las siguientes condiciones: temperatura isotérmica 40°C , y a una atmósfera libre de agua con

25 una velocidad de flujo de $50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$. La sustancia obtenida en

701
101

ambos dispositivos después de 66 horas fue el monohidrato de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $C_{1,Ca}$.

El contenido de agua se determinó con un termoequilibrador TGS-2. La pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua después de 66 horas en la atmósfera libre de agua fue de 9.8%, produciendo un contenido de agua en el producto $C_{1,Ca}$ de 3.1%. Se calculó una fórmula total a partir de este valor para $C_{1,Ca}$ producido de acuerdo con el Ejemplo 7 como $(C_{24}H_{27}N_5O_3)^{-2} Ca^{2+} \cdot 0.9 H_2O$.

El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina del mono hidrato de la sal de calcio de valsartan $C_{1,Ca}$, se tomó de los patrones de polvo de rayos X medida con la cámara de difracción de polvo X'pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Amelo, NL. Las líneas características para el producto $C_{1,Ca}$ se listan a continuación:

d en [Å]: 15.96, 15.04, 11.56, 9.85, 9.40, 8.02, 7.53, 6.11, 4.49.

EJEMPLO 7

Producción de di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato $D_{1,Ca}$ in situ.

Se colocaron 30.65 mg de la sal de calcio como el tetrahidrato de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $A_{0,Ca}$ en una charola abierta de un

102
107

termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y el tetrahidrato $A_{0, Ca}$ se expuso a una temperatura de 90°C en una atmósfera libre de agua con un flujo de gas de 50 ml·min⁻¹ durante un intervalo de tiempo de 55 minutos. La deshidratación del tetrahidrato alcanzó en la etapa final seleccionada una pérdida de peso, es decir, una pérdida de agua de 9.7%. El agua ligada en este punto final para el producto de sal de calcio de valsartan fue de 3.2%, un valor que corresponde a 0.9 moles de agua con relación a 1 mol de la sal de calcio de valsartan. El procedimiento de hidratación se realizó a 23°C y con una humedad relativa en aire de 28%. El equilibrio final prácticamente se alcanzó después de 4 horas. El procedimiento proporcionó el producto di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato $D_{1, Ca}$.

El punto de fusión para di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato $D_{1, Ca}$, producido de acuerdo con el Ejemplo 7, para una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹, en un recipiente de especímenes cerrados con un pequeño volumen interno, y con un peso de muestra de 1.41 mg se determinó como $T_{fus} = 212^{\circ}C$ y la entalpía de fusión es $\Delta_{fus}H = 15 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

El contenido de agua se determinó con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) con una medición en una atmósfera de N₂ libre de agua y una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. El contenido de agua para la sustancia $D_{1, Ca}$,

103
103

producida de acuerdo con el Ejemplo 7, es para la platina a la temperatura de 225°C determinado con 8.1%. Se calculó una fórmula total con la cantidad total de agua ligada que es de 8.0% para D_{1,ca} como [(C₂₄H₂₇N₅O₃)²⁻ Ca²⁺]₂ · 4.6 H₂O.

5 Utilizando termogravimetría, en una atmósfera de N₂ libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato D_{1,ca}, producido de acuerdo con el Ejemplo 7, se midió como una función de la
10 temperatura a una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. Las mediciones revelan los siguientes resultados:

Temperatura [°C]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0.1
50	1.7
75	3.3
100	5.1
125	7.1
150	7.7
175	7.9
200	8.0
225	8.1
250	8.3
275	8.6

El espectro infrarrojo de di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-
25 amina} pentahidrato se midió con un instrumento BX de ATR-IR de

Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra. Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR para di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato $D_{1,Ca}$ se listan en los siguientes valores expresados en números de ondas recíprocos (cm^{-1}): 3329; 2959; 2930; 2870; 1578; 1506; 1459; 1405; 1354; 1302; 1260; 1208; 1176; 1143; 1104; 1012; 1004; 973; 941; 860; 839; 821; 757; 737; 667.

Los valores calculados de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir de patrones de polvo de rayos X se obtuvieron de una cámara Guinier FR 552 de Euraf Nonius, Delft, NL en una película de rayos X en geometría de transmisión, utilizando radiación Cu- $K\alpha_1$.

Los intervalos de plano entre la estructura cristalina característicos de proporcionan a continuación para di-{sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina} pentahidrato $D_{1,Ca}$, producido de acuerdo con el Ejemplo 7:

d en [Å]: 15.46, 11.45, 9.36, 9.04, 7.75, 6.46, 6.09, 5.82, 5.66, 6.16, 4.76, 4.48, 3.83, 3.60.

EJEMPLO 8

Producción de la sal calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como

105
105

una sustancia amorfa $E_{1,Ca}$ in situ.

Se colocaron 3.53 mg de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el tetrahidrato $A_{0,Ca}$ en un recipiente de especímenes herméticamente cerrado hecho de oro con un volumen interno de aproximadamente 22 microlitros. La sustancia de partida de partida $A_{0,Ca}$ se calentó en un DSC Pyris 1 después de enfriar de -50°C a 216°C y después se transfirió a la fase fundida. La sustancia se recogió del recipiente de oro después de enfriar el recipiente a temperatura ambiente. Se obtuvo la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como una sustancia, $E_{1,Ca}$ en una forma amorfa.

La sustancia $E_{1,Ca}$, producida de acuerdo con el Ejemplo 8, contiene un 12.9% de agua. La caracterización térmica de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina en forma amorfa $E_{1,Ca}$ con un DSC Pyris (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) para una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ y en un recipiente de especímenes cerrado de oro con un pequeño volumen interno, reveló una temperatura de transición de vidrio de $T_g = 101^{\circ}\text{C}$ con un cambio de la capacidad térmica específica en la región de temperatura del punto de fusión de $\Delta c_p = 0.64\text{ J}\cdot(\text{g}\cdot\text{K})^{-1}$. No se observó ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión hasta una temperatura de 216°C medido con el aparato DSC Pyris bajo las mismas condiciones como las realizadas para las mediciones de la transición de vidrio.

106
106

El espectro infrarrojo de la sal de calcio amorfa de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $E_{1, Ca}$ se midió con un instrumento BX de ATR-IR de Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, Inglaterra. Las bandas de absorción características de la espectroscopia de ATR-IR se muestran para la sustancia amorfa $E_{1, Ca}$, producida de acuerdo con el Ejemplo 8, a través de los siguientes valores expresados en números de onda recíprocos (cm^{-1}): 3587; 3307; 3182; 3053; 2961; 2870; 2358; 1621; 1578; 1506; 1459; 1441; 1417; 1364; 1319; 1301; 1274; 1211; 1180; 1137; 11015; 1099; 1013; 1003; 974; 941; 864; 856; 844; 823; 758; 738; 666.

EJEMPLO 9

15 Producción de la sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como una sustancia amorfa $F_{1, Ca}$ in situ.

Se colocaron 4.14 mg de la sustancia del trihidrato de sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $B_{3, Ca}$ en un crisol abierto de un termo equilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y se calentó con una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ a partir de temperatura ambiente hasta 225°C . La sustancia $B_{3, Ca}$ se expuso al termoequilibrador a una atmósfera libre de agua. La sustancia 25 deshidratada obtenida con una pérdida de peso, es decir, una

pérdida de agua de 9.4% a 225°C se expuso consecutivamente a una humedad relativa de 31% y a 23°C en aire y a una rehidratación durante 18 horas que condujo al producto, principalmente la sal de calcio amorfa de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $F_{1,ca}$.

La sustancia $F_{1,ca}$, producida de acuerdo con el Ejemplo 9, se caracterizó con un DSC Pyris 1 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) aplicando una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹, y utilizando un recipiente de especímenes cerrado de oro con un pequeño volumen interno. La sal de calcio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como la sustancia amorfa $F_{1,ca}$ siguió para presentar la transición de vidrio observada con el DSC (Calorímetro de Exploración Diferencial). La temperatura de transición de vidrio es de $T_g = 139^\circ\text{C}$ y el cambio de la capacidad térmica específica en la región de temperatura de la transición de vidrio es de $\Delta c_p = 0.42 \text{ J} \cdot (\text{g} \cdot \text{K})^{-1}$. No se observaron ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión en el DSC cuando la sustancia $F_{1,ca}$ después se enfrió a -50°C y se calentó hasta 220°C con una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. Por lo tanto, la sustancia $F_{1,ca}$ tiene una cristalinidad que no es detectable con el método aplicado y la cristalinidad es a través de una estimación de la sensibilidad del DSC Pyris 1 por debajo de 1%. Los datos termodinámicos combinados existentes, principalmente el punto de fusión y la entalpía de fusión, son un pre-requisito absoluto de un material cristalino o una sustancia

108
108

cristalina.

El contenido de agua de la sal de calcio amorfa de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $F_{1,Ca}$ se determinó utilizando termogravimetría, en una atmósfera libre de agua. La pérdida de peso, es decir la pérdida de agua para la sustancia $F_{1,Ca}$ como una función de temperatura, se midió a una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ y los resultados se listan a continuación.

10	Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
	25	0.6
	50	3.0
	75	5.6
	100	7.1
	125	7.9
15	150	8.3
	175	8.6
	200	8.6
	225	8.8

La fórmula total de $F_{1,Ca}$ se calculó como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Ca}^{2+}$ conteniendo 8.8% de agua.

EJEMPLO 10

Producción de la sal de magnesio como hexahidrato $A_{1,Mg}$ in situ (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-

tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

Se colocaron 28.81 mg de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el hexahidrato $A_{0,Mg}$ en un crisol abierto de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y se trataron en una atmósfera de N_2 libre de agua a una temperatura de 50°C, teniendo una velocidad de flujo de $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ durante un intervalo de tiempo de 200 minutos. La pérdida de peso, es decir la pérdida de agua en el punto final fue de 9.4%. El agua aún ligada en este punto final para la sal de magnesio de valsartan estuvo bajo consideración del contenido de agua para el material de partida $A_{0,Mg}$, el cual es de 18.7%, corresponde a 2.6 moles de agua con relación a una molécula de sal de magnesio de valsartan. La sustancia obtenida después de este paso de deshidratación es prácticamente un trihidrato, el cual se expone en un paso consecutivo en aire a una humedad relativa de 31% a 24°C. El consumo de agua reveló un tiempo de relajación de aproximadamente 70 minutos. La sustancia obtenida al alcanzar una condición de equilibrio es el hexahidrato polimorfo $A_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

El punto de fusión para el hexahidrato de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $A_{1,Mg}$, producido de acuerdo con el Ejemplo 10, para una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, y medido en

110
100

un recipiente de especímenes cerrado con un pequeño volumen de aproximadamente 22 microlitros, y con un peso de muestra de 1.92 mg es de $T_{fus} = 134^{\circ}\text{C}$. La entalpía de la fusión de vida también con un DSC Pyris 1 es para $A_{1,Mg}$, producido de acuerdo con el Ejemplo 5 10, $\Delta_{fus}H = 46 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

El contenido de agua en teoría es de 19.1% para el hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan. El contenido de agua del hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan del polimorfo $A_{1,Mg}$ es de 17.4%, medido como pérdida de peso para la platina a 225°C . La 10 fórmula total calculada a partir de esto como el polimorfo del hexahidrato $A_{1,Mg}$ como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Mg}^{2+} \cdot 5.5 \text{H}_2\text{O}$.

Utilizando la termogravimetría, en una atmósfera de N_2 libre de agua, la pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua para el polimorfo del hexahidrato $A_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de la (S)-N-(1- 15 carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina producido de acuerdo con el Ejemplo 7, es como una función de temperatura, medido a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$, como sigue:

20

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0
50	0.9
75	6.8
100	14.3

25

5

125	15.7
150	16.5
175	17.0
200	17.2
225	17.4
250	17.8
275	18.3

La caracterización de estado sólido de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina para el polimorfo del hexahidrato $A_{1,Mg}$ se logró a través de un patrón de polvo de rayos X y a través de la evaluación de las reflexiones en los intervalos de plano entre la estructura cristalina. Las mediciones se hicieron como una cámara Guinier y las líneas calculadas para $A_{1,Mg}$, principalmente el polimorfo del hexahidrato de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina se expresaron en intervalos de plano entre la estructura cristalina como sigue:

d en [Å] : 19.58, 16.63, 10.30, 9.83, 7.40, 6.83, 6.01, 5.93, 5.52, 5.34, 5.20, 5.11, 5.02, 4.87, 4.51, 4.13, 4.06, 3.95, 3.73, 3.63, 3.42.

La pureza del enantiómero del hidrato de sal producido de acuerdo con el Ejemplo 10, $A_{1,Mg}$ principalmente se determinó a través de un método de HPLC estereoespecífico. La pureza del enantiómero se determinó como ee = 99.63%.

EJEMPLO 11

Producción de un material como una mezcla de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como tetrahidrato B_{1,Mg} y la sustancia amorfa E_{1,Ca} de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina y la sustancia cristalina como el monohidrato D_{1,Mg} de la sal de magnesio (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

Se colocaron 71.4 mg de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como hexahidrato A_{0,Mg} en un crisol abierto del dispositivo que permite fijar una temperatura y un programa de humedad como una función de tiempo y registro durante intervalos de tiempo seleccionados, el patrón de difracción de rayos X (Cámara de Difracción de Polvo X'Pert de Philips Analytical X-ray, 7602 Amelo, NL). La temperatura isotérmica se fijó a 35°C y la atmósfera de N₂ libre de agua se obtuvo con una velocidad de flujo de 100 ml·min⁻¹.

En un paso de producción paralelo, se llenaron 5.36 mg de la sal de magnesio de valsartan como el hexahidrato A_{0,Mg} en un crisol abierto de un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA) y el material de partida se expuso a condiciones prácticamente idénticas como el material de partida en el dispositivo de rayos X, principalmente una temperatura isotérmica de 35°C y una atmósfera

libre de agua con una velocidad de flujo de 50 ml·min⁻¹. La sustancia obtenida después de 42 horas en el termoequilibrador es el monohidrato D_{1,Mg} de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

5 La sustancia obtenida en la cámara de difracción de polvo X'Pert se determinó a través de los intervalos de plano entre la estructura cristalina como el monohidrato D_{1,Mg} de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

10 El contenido de agua ligada del monohidrato D_{1,Mg} de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina producido de acuerdo con el Ejemplo 11, se determinó con el termoequilibrador TGS-2 y es de 2.8%. La fórmula total para D_{1,Mg} se calculó a partir de esto como
15 (C₂₄H₂₇N₅O₃)⁻² Mg²⁺ · 0.74 H₂O. El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina a partir del patrón de polvo de rayos X tomada con una cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad X'Pert es para las líneas más importantes del monohidrato D_{1,Mg} del valsartan de magnesio:

20 d en [Å]: 15.10, 10.87, 10.27, 7.66, 7.21, 5.12, 4.75.

La sustancia, principalmente el monohidrato D_{1,Mg} se mantuvo durante 35 horas más a 35°C en una atmósfera libre de agua en un termoequilibrador, así como en la cámara de difracción de polvo X'Pert. Ambas sustancias obtenidas después de 70 horas desde el
25 inicio del tratamiento en los dos diferentes dispositivos revelaron de

114
118

acuerdo con el termoequilibrador y el patrón de difracción de rayos X, la existencia del monohidrato $D_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de valsartan. Después de 70 horas, ambas sustancias fueron expuestas a una humedad relativa superior. En el dispositivo de rayos X, X'Pert, las condiciones fueron de 26°C y la humedad relativa de 45%. En el termoequilibrador, las condiciones fueron de 23°C y una humedad relativa de 30% en aire. Ambos materiales obtenidos, producidos de acuerdo con el Ejemplo 11, son mezclas del tetrahidrato $B_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, y la sal de magnesio amorfa de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina $E_{1,Mg}$.

La caracterización de estado sólido del material producido finalmente después de equilibrio de acuerdo con el Ejemplo 11 se realizó con un DSC Pyris 1 de Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA. La transición de vidrio se midió con peso de muestra de 2.57 mg en un recipiente oro sellado con un pequeño volumen interno de aproximadamente 22 microlitros y aplicando una velocidad de calentamiento de 10 K·min⁻¹. La temperatura de transición de vidrio para la sal de magnesio amorfa de valsartan $E_{1,Mg}$ como una parte del material producido de acuerdo con el Ejemplo 11 es de $T_g = 100^\circ\text{C}$ y el cambio del calor específico $\Delta c_p = 0.3 \text{ J} \cdot (\text{g} \cdot \text{K})^{-1}$.

El contenido de agua del material producido de acuerdo con el Ejemplo 11 dentro de la cámara de difracción de polvo X'Pert es para la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-

115
115

N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, 13.0% medido con un termoequilibrador TGS-2. La fórmula total se aproximó a partir de este contenido de agua para la parte cristalina $B_{1,Mg}$ de acuerdo con el Ejemplo 11 ($C_{24}H_{27}N_5O_3$)²⁻ $Mg^{2+} \cdot 3.8 H_2O$.

5 El material, producido de acuerdo con el Ejemplo 11, dentro de la cámara de difracción de polvo $E_{1,Mg}$ y el segundo componente $B_{1,Mg}$ muestra la siguiente pérdida de agua como una función de temperatura medida con un termoequilibrador TGS-2 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT USA). La velocidad de calentamiento
10 seleccionada fue de $10 K \cdot min^{-1}$. La pérdida de peso de tabuló como sigue:

15

20

Temperatura [$^{\circ}C$]	Pérdida de peso o pérdida de agua en %
25	0
50	2.1
75	6.3
100	9.4
125	11.1
150	12.0
175	12.3
200	12.6
225	13.0
250	13.5
275	14.2

La parte cristalina $B_{1,Mg}$ como el tetrahidrato de la sal de magnesio de valsartan se caracterizó con intervalos de plano
25 calculados a partir de mediciones de rayos X realizadas como una

cámara de difracción de polvo de temperatura-humedad. Las líneas características para la parte cristalina de este material se listan como:

d en [Å]: 15.82, 11.02, 8.03.

- 5 Las mediciones del espectro infrarrojo se presentaron a través de ATR-IR (espectroscopia de reflexión total atenuada-infrarroja) utilizando el instrumento BX. Las siguientes bandas de absorción características expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}) para el material producido de acuerdo con el Ejemplo 11 dentro del
- 10 termoequilibrio TGS-2 de Perkin-Elmer Corp., principalmente la forma amorfa de $E_{1,Mg}$ como el componente principal y la forma cristalina $B_{1,Mg}$ de la sal de magnesio (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina:
- 3182; 2960; 2870; 1596; 1508; 1460; 1406; 1359; 1302; 1264; 1206;
- 15 1174; 1104; 1013; 1005; 975; 941; 845; 819; 785; 738; 666.

EJEMPLO 12

- Producción del trihidrato $C_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de (S)-N-
- 20 (1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

- Se comprimieron 76.3 mg de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina en un crisol abierto de un dispositivo que permite
- 25 fijar una temperatura y un programa de humedad con una función de

tiempo y registro para durante intervalos de tiempo seleccionados, el patrón de difracción de rayos X (cámara de difracción de polvo X'Pert). La temperatura isotérmica es de 28°C y la atmósfera de N₂ libre de agua se fijo a una velocidad de flujo de 100 ml·min⁻¹). En un

5 paso de producción paralelo, se colocaron 4.75 mg de la sal de magnesio de valsartan como el hexahidrato A_{0,Mg} en un crisol abierto de un termoequilibrador TGS-2. La atmósfera en el termoequilibrador está libre de agua y el instrumento se vaporizo como un flujo de N₂ de 50 ml·min⁻¹. La sustancia obtenida después de 13 horas es el

10 trihidrato C_{1,Mg} de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

El contenido de agua de la sustancia C_{1,Mg} se determinó con un termoequilibrador TGS-2. La pérdida de peso, es decir, la pérdida de agua después de 13 horas en una atmósfera libre de agua a una

15 temperatura de 28°C fue de 8.5%, produciendo un contenido de agua ligada en el producto C_{1,Mg} de 10.0%. Se calculó una fórmula total para este valor para C_{1,Mg} como (C₂₄H₂₇N₅O₃)⁻² Mg²⁺ · 2.8 H₂O.

El cálculo de los intervalos de plano entre la estructura cristalina se tomó a partir de los patrones de polvo de rayos C

20 medido con una cámara de difracción de polvo X'Pert. Las líneas características para el trihidrato C_{1,Mg} de la sal de magnesio de valsartan son como siguen:

d en [Å] : 17.94, 10.23, 8.96, 7.18, 6.97, 6.81, 6.24, 5.93, 5.84, 5.72, 5.59, 5.42, 5.25, 5.11, 5.01, 4.82, 4.67, 4.57, 4.49, 4.30, 4.19, 4.13,

25 4.02, 3.88.

EJEMPLO 13

Producción de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina
5 en forma amorfa $E_{1,Mg}$.

Se llenaron 4.02 mg de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina como el hexahidrato $A_{0,Mg}$ en una charola de muestra de un DSC Pyris y la sustancia de enfrió a -50°C y se calentó hasta
10 145°C . La velocidad de enfriamiento fue de $100\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ y el calentamiento fue de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Después de enfriar la sustancia fundida a temperatura ambiente, la sustancia $E_{1,Mg}$ se obtuvo como una forma amorfa de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina.

15 La caracterización de la sustancia $E_{1,Mg}$ producida de acuerdo con el Ejemplo 14, se realizó con DSC Pyris 1. El enfriamiento de la sustancia obtenida $E_{1,Mg}$ a 50°C y el calentamiento hasta 145°C en un DSC Pyris 1 con una velocidad de calentamiento de $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ en un recipiente de oro sellado con un pequeño volumen interno, reveló
20 un fenómeno de transición de vidrio. La temperatura de transición de vidrio medida para la forma amorfa $E_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina fue de $T_g = 73^{\circ}\text{C}$ y el cambio de la capacidad térmica específica es de $\Delta c_p = 0.53\text{ J}\cdot(\text{g}\cdot\text{K})^{-1}$.

25 El contenido de agua se midió en una atmósfera de N_2 libre de

119

agua y a una velocidad de calentamiento de $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ utilizando un termoequilibrador TGS-2. El peso de la muestra es de 2.5 mg y el contenido de agua se determinó para la forma amorfa $E_{1,Mg}$ de la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-
5 (1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina, producido de acuerdo con el Ejemplo 13 a la platina de la pérdida de peso para una temperatura de 225°C con 15.5%. La fórmula total de $E_{1,Mg}$ se calculó como $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{-2} \text{Mg}^{2+}$ conteniendo 15.5% de agua.

Las mediciones del espectro infrarrojo se realizaron a través de
10 ATR-IR (Espectroscopia de Reflexión Total Atenuada-Infrarroja) utilizando un instrumento BX. Las siguientes bandas de absorción más importantes expresadas en números de ondas recíprocos (cm^{-1}) caracterizan la sal de magnesio de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amina en una
15 forma amorfa $E_{1,Mg}$ producido de acuerdo con el Ejemplo 13:

3189; 2959; 2871; 2356; 1589; 1507; 1459; 1405; 1358; 1299; 1263; 1206; 1174; 1174; 1104; 1013; 1005; 974; 942; 841; 736; 668.

120
120**Ejemplo de Formulación 1**

Tableta directamente comprimida.

5

10

No.	Ingrediente	Porción por lote (g)	Proporción por núcleo de tableta (mg)
1	Tetrahidrato de sal de calcio de valsartan de acuerdo con la presente invención	134.24	80
2	Avicel PH 102 (celulosa microcristalina)	60.408	36
3	Lactosa (cristalina)	96.1494	57.3
4	Crospovidona	7.551	4.5
5	Aerosil 200 (sílice, coloidal anhidro)	0.839	0.5
6	Estearato de magnesio (vegetal)	6.2086	3.7

15

20

25

Ingrediente No. 1 se tamizó a través de un tamiz de 0.5 mm y se mezcló durante 15 minutos en un aparato de Turbula con los ingredientes 1-6. Las tabletas se comprimieron utilizando una prensa de tabletas de punzón individual que perfora un diámetro de 8 mm.

L27
128**Ejemplo de Formulación 2**

Tableta producida a través de compactación por rodillo.

5	No.	Ingrediente	Porción por lote (g)	Proporción por núcleo de tableta (mg)
	1	Hexahidrato de sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la presente invención	400	80
	2	Avicel PH 102 (celulosa microcristalina)	270	54
10	3	Crospovidona	75	15
	4	Aerosil 200 (sílice, coloidal anhidro)	7.5	1.5
	5	Estearato de magnesio	15	3
	6	Estearato de magnesio	7.5	1.5

Los ingredientes Nos. 1-5 se mezclaron durante 50 minutos y
15 se compactaron en un compactador de rodillo de Freund. La banda
se moldeó y después se mezcló ingrediente No. 6, se comprimió a
tabletas utilizando una prensa de tabletas de punzón individual con
perforaciones de un diámetro de 8 mm.

REIVINDICACIONES

1.- Una sal de valsartan seleccionada de (i) polimorfos del tetrahidrato, ✓

5 (ii) polimorfos del trihidrato, ✓

(iii) el monohidrato, y

(iv) la di-(sal de calcio de valsartan) pentahidrato,

en cada caso de la sal de calcio de valsartan, y el hidrato del mismo; ✓

10 y se seleccionan de:

(i) una forma polimórfica del hexahidrato, ✓

(ii) el trihidrato,

(iii) el monohidrato, y

(iv) el tetrahidrato;

15 en cada caso la sal de magnesio de valsartan, y el hidrato del mismo. ✓

2.- Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en una forma cristalina, parcialmente cristalina o amorfa.

3.- El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo
20 con la reivindicación 1, en donde: (i) un patrón de polvo de rayos X
tomado con una cámara de Guinier que comprende los siguientes
intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]: 16.2 ± 0.3 ,
 11.4 ± 0.2 , 9.9 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 8.06 ± 0.1 , 7.05 ± 0.1 , 6.50 ± 0.05 ,
 5.82 ± 0.05 , 4.94 ± 0.05 , 4.73 ± 0.05 , 4.33 ± 0.05 , 4.17 ± 0.05 , 4.13 ± 0.05 ,
25 3.93 ± 0.05 , o

123

(ii) un espectro de ATR-IR teniendo las siguientes bandas de absorción expresadas en números de ondas recíprocos (cm^{-1}): 2960 (m); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357(m); 1012 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m).

5 4.- El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]: 16.2±0.3, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 8.05±0.1, 7.04±0.1, 6.49±0.05, 5.82±0.05, 10 4.94±0.05, 4.13±0.05, 3.93±0.05.

5.- El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]: 16.0±0.3, 15 11.4±0.2, 10.0±0.2, 9.4±0.2, 8.06±0.1, 7.75±0.1, 7.03±0.1, 6.48±0.05, 6.10±0.05, 5.16±0.05, 4.75±0.05.

6.- El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprende los siguientes 20 intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]: 16.2±0.3, 11.5±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 7.04±0.1, 6.50±0.1, 5.79±0.05, 4.74±0.05, 4.16±0.05, 3.96±0.05.

7.- El tetrahidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un patrón de polvo de rayos X 25 tomado con una cámara de Guinier comprende los siguientes

+24
124

intervalos de plano entre la estructura cristalina: (i) d en [Å]:
16.1±0.3, 11.4±0.2, 9.9±0.2, 9.4±0.2, 9.0±0.1, 7.03±0.1, 6.47±0.05,
5.79±0.05, 4.15±0.05, 3.94±0.05; o

(ii) un espectro de ATR-IR teniendo las siguientes bandas de
5 absorción expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}): 1621
(st); 1577 (m); 1458 (m); 1405 (m); 1354 (w); 1273 (w); 1012 (w); 756
(m); 737 (m); 667 (m).

8.- El monohidrato de la sal de calcio de valsartan de
acuerdo con la reivindicación 1, en donde un patrón de polvo de
10 rayos X con una cámara de Guinier comprendiendo los intervalos de
plano entre la estructura cristalina son: d en [Å]: 16.0 ± 0.3, 15.0 ±
0.3, 11.6 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 7.53 ± 0.1, 6.11 ± 0.05.

9.- El pentahidrato de la di-(sal de calcio de valsartan) de
acuerdo con la reivindicación 1, en donde tiene un patrón de polvo
15 de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los
siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:
15.5±0.3; 11.5±0.2, 9.4±0.2, 9.04±0.1, 6.46±0.05, 6.09±0.05,
5.82±0.05, 5.16±0.05, 4.48±0.05, 3.60±0.05.

10.- Una sal de calcio amorfa de valsartan de acuerdo con la
20 reivindicación 1, en donde se calienta hasta una temperatura
ambiente por abajo de 0°C en charolas de muestra abiertas o
cerradas hasta 220°C o temperaturas más altas, a través de una
temperatura de transición de vidrio con un cambio de la capacidad
térmica específica y no mostrando ningún punto de fusión y ninguna
25 entalpía de fusión.

125
125

11.- La sal de calcio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, la cual tiene:

- (i) un contenido de agua de $11 \pm 2\%$;
- (ii) una transición de vidrio de $94 \pm 20^\circ\text{C}$;
- 5 (iii) ningún punto de fusión;
- (iv) ninguna entalpía de fusión.

12.- La sal de calcio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, la cual tiene:

- (i) un contenido de agua de $9 \pm 2\%$;
- 10 (ii) una transición de vidrio de $143 \pm 20^\circ\text{C}$;
- (iii) ningún punto de fusión;
- (iv) ninguna entalpía de fusión.

13.- El hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los
15 siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:
19.6 $\pm$ 0.3, 16.6 $\pm$ 0.3, 10.3 $\pm$ 0.2, 9.8 $\pm$ 0.2, 7.3 $\pm$ 0.1, 6.01 $\pm$ 0.05, 5.92 $\pm$ 0.05,
5.55 $\pm$ 0.05, 5.38 $\pm$ 0.05, 4.90 $\pm$ 0.05, 4.13 $\pm$ 0.05, 4.07 $\pm$ 0.05, 3.43 $\pm$ 0.05.

14.- El tetrahidrato de la sal de magnesio de valsartan de
20 acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å] 15.8 $\pm$ 0.3,
11.0 $\pm$ 0.2, 8.0 $\pm$ 0.2.

15.- El trihidrato de la sal de magnesio de valsartan de
25 acuerdo con la reivindicación 1, en donde tiene un patrón de polvo

126
126

de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:
17.9±0.3, 10.2±0.2, 8.96±0.2, 7.18±0.1, 5.93±0.05, 5.84±0.05, 5.42±0.05, 5.11±0.05, 5.01±0.05, 4.82±0.05, 4.67±0.05, 4.30±0.05,
5 4.19±0.05, 4.13±0.05, 4.02±0.05.

16.- El monohidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde tiene un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]
10 15 ± 0.2, 10.9 ± 0.2, 10.3 ± 0.2, 7.66 ± 0.1, 5.12 ± 0.5.

17.- Una sal de magnesio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, en donde hay un calentamiento de hasta una temperatura por abajo de 0°C en charolas de muestra abiertas y cerradas hasta 220°C o temperaturas más altas a través de la
15 temperatura de transición de vidrio con un cambio de la capacidad térmica específica y no mostrando ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión.

18.- La sal de magnesio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, la cual tiene:

- 20 (i) un contenido de agua de 16 ± 3%;
(ii) una transición de vidrio de 78 ± 20°C;
(iii) ningún punto de fusión;
(iv) ninguna entalpía de fusión.

19.- Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en una forma
25 seleccionada del grupo que consiste:

- (i) una forma cristalina;
- (ii) una forma parcialmente cristalina;
- (iii) una forma amorfa; y
- (iv) una forma polimorfa.

5 20.- Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de un solvato.

 21.- Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de un hidrato.

 22.- Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de
10 un anhidrato.

 23.- Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

 24.- La preparación de un farmacéutico de acuerdo con la
15 reivindicación 23, que comprende además por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- ✓ (i) un inhibidor de reductasa de HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- ✓ (ii) un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina
20 (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- ✓ (iii) un bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iv) un inhibidor de aldosterona-sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 25 ✓ (v) un antagonista de aldosterona o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina/endopeptidasa neutra doble (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (vii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



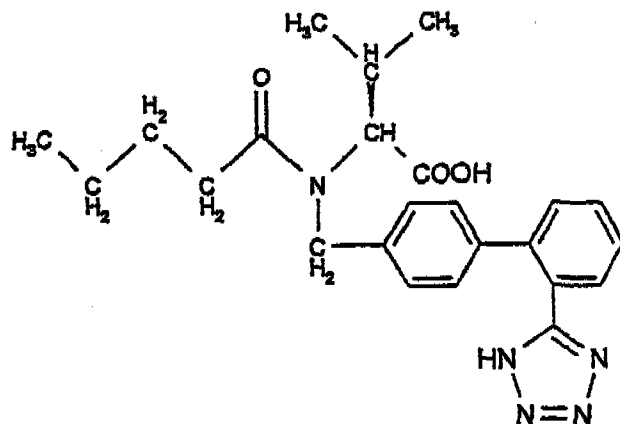
(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066606 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 257/04, A61K 31/41
- (21) International Application Number: PCT/EP03/01047
- (22) International Filing Date: 3 February 2003 (03.02.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/354,199 4 February 2002 (04.02.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Wien (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): MARTI, Erwin [CH/CH]; Im Langen Loh 181, CH-4054 Basel (CH).
- (74) Agent: GROS, Florent; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- 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
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SALTS OF VALSARTAN



(57) Abstract: The invention relates to new forms of salts of valsartan or crystalline, also partly crystalline and amorphous salts of valsartan, the respective production and usage, and pharmaceutical preparations containing such a salt. (Formula I).

WO 03/066606 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32345A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 01047	International filing date (day/month/year) 03/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/02/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

SALTS OF VALSARTAN

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ **None of the figures.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/01047

131

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

1-2(part), 3, 4, 10-12(part), 19-21(part), 23-24(part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ 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: 1-2 (part),3,4,10-12(part),19-21(part),23-24(part)

Option (i): Polymorphs of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan

2. Claims: 1-2 (part),5-7,10-12(part),19-21(part),23-24(part)

Option (ii): Polymorphs of the trihydrate of the calcium salt of valsartan

3. Claims: 1-2 (part),8,10-12(part),19-21(part),23-24(part)

Option (iii): Polymorphs of the monohydrate of the calcium salt of valsartan

4. Claims: 1-2 (part),9,10-12(part),19-21(part),23-24(part)

Option (iv): Polymorphs of the pentahydrate of the dicalcium salt of valsartan

5. Claims: 1-2 (part),13,17-21(part),23-24(part)

Option (i'): Polymorphic form of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan

6. Claims: 1-2 (part),15,17-21(part),23-24(part)

Option (iii'): Polymorphic form of the trihydrate of the magnesium salt of valsartan

7. Claims: 1-2 (part),16,17-21(part),23-24(part)

Option (iii'): Polymorphic form of the monohydrate of the magnesium salt of valsartan

8. Claims: 1-2 (part),14,17-21(part),23-24(part)

Option (iv'): Polymorphic form of the tetrahydrate of the magnesium salt of valsartan

9. Claims: 1-2 (part),10-12(part),17-21(part),22,23-24(part)

Polymorphic form of the anhydrate of the magnesium or calcium salt of valsartan

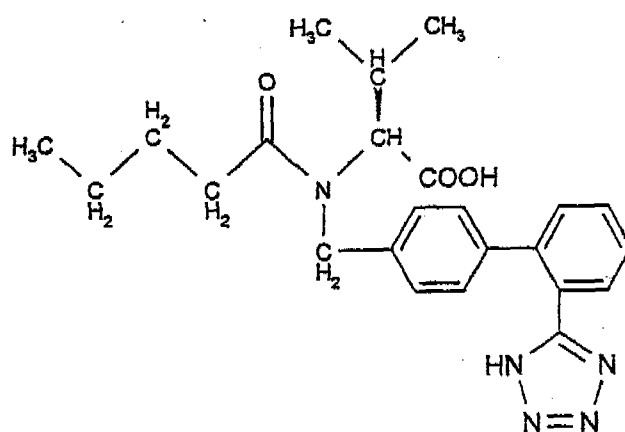
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/01047

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to new forms of salts of valsartan or crystalline, also partly crystalline and amorphous salts of valsartan, the respective production and usage, and pharmaceutical preparations containing such a salt.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01047

134
138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D257/04 A61K31/41

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 06253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;MARTI ERWIN (CH); NOVARTIS AG (CH);) 24 January 2002 (2002-01-24) abstract examples e.g. example 10 claims 1,3-7 page 2, paragraph 2 - paragraph 4 -----	1-24

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

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2003

Date of mailing of the international search report

13.06.03

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

Stix, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01047

135
135

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206253	A	24-01-2002	AU 8967201 A	30-01-2002
			WO 0206253 A1	24-01-2002
			EP 1313714 A1	28-05-2003
			NO 20030232 A	17-01-2003

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

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

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

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32345A	
International application No. PCT/EP 03/01047	International filing date (day/month/year) 03 February 2003 (03.02.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 04 February 2002 (04.02.02)	
Title of invention SALTS OF VALSARTAN			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> MARTI, Erwin Im Langen Loh 181 4054 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
- 7. Mai 2004				
F/F	M/D	F/L	AS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

DH

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.05.2004

Applicant's or agent's file reference
4 -32345A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/01047

International filing date (day/month/year)
03.02.2003

Priority date (day/month/year)
04.02.2002

Applicant
NOVARTIS AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2399-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

141

Applicant's or agent's file reference 4 -32345A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/01047	International filing date (day/month/year) 03.02.2003	Priority date (day/month/year) 04.02.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D257/04			
Applicant NOVARTIS AG			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 4 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☐ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 09.08.2003		Date of completion of this report 05.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Stix-Malaun, E Telephone No. +49 89 2399-8057 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01047**

142
142

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-69 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 received on 25.02.2004 with letter of 20.02.2004

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01047**

143
143

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

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

☒ the entire international application,

☐ claims Nos.

because:

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

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. all parts

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

144
144

III NON-ESTABLISHMENT

The applicant has not followed the "invitation to pay additional fees".

Accordingly an international search report has been established only for the invention first mentioned which is the first alternative "polymorphs of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan" of claim 1.

The amended set of claims does not contain the searched subject matter any longer. Therefore no examination can be carried out with respect to these claims (Rule 66.1e)

Nevertheless a report is drawn on the searched subject matter, the first alternative "polymorphs of the tetrahydrate" of claim 1 from the original set of claims.

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 02 06253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;MARTI ERWIN (CH); NOVARTIS AG (CH);) 24 January 2002 (2002-01-24)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The presently claimed subject matter refers to polymorphic forms of the Ca-salt of valsartan tetrahydrate.

The subject-matter of the Claims is anticipated by D1 (Article 33(2) PCT) (see claims 1-5, p.3 last sentence, p. 7-15, second paragraph, examples 1 and 10, p. 39 and 51). D1 discloses the Ca-salt of valsartan tetrahydrate in crystalline form which destroys the novelty of claims 1 and 2. When comparing the spectroscopic data from present claim 3 and claim 5 of D1 it is evident that the IR data are the same, the X-ray powder data (except for two peaks) are the same. In the absence of a complete spectroscopy of from both documents it is impossible to acknowledge novelty. A proper comparison is necessary.

443
103

The compounds of D1 are of the same use the structure of the application is the same. Accordingly the remaining claims lack novelty, too (Article 33(2) PCT).

3. INVENTIVE STEP

Due to the absence of a proof of novelty only general comments with respect to inventive step are added:

Even in case of a novel polymorphic form it is doubted whether the claimed compound involves an inventive step.

As already stated above the compounds of D1 are of the same use. In addition to that they are disclosed to be more stable, easier to manage etc (compare present p. 2, second paragraph and p. 2 second paragraph of D1). Thus no superior effects with respect to D1 are detectable.

In the absence of comparative tests or other additional information, inventive step cannot be acknowledged (Article 33(3) PCT).

146
140

- 1 -

What is claimed is:

1. A salt of valsartan selected from
polymorphs of the trihydrate,
the monohydrate, and
the di-(calcium salt of valsartan) pentahydrate,
in each case of the calcium salt of valsartan, and the anhydrate thereof;
and selected from
the trihydrate,
the monohydrate, and
the tetrahydrate;
in each case of the magnesium salt of valsartan, and the anhydrate thereof.
2. A salt according to claim 1 in crystalline, partially crystalline or amorphous form.
3. The trihydrate of the calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals:
d in [Å]: 16.0 ± 0.3 , 11.4 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 8.06 ± 0.1 , 7.75 ± 0.1 , 7.03 ± 0.1 , 6.48 ± 0.05 , 6.10 ± 0.05 , 5.16 ± 0.05 , 4.75 ± 0.05 .
4. The trihydrate of the calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals: d in [Å]: 16.2 ± 0.3 , 11.5 ± 0.2 , 9.9 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 7.04 ± 0.1 , 6.50 ± 0.1 , 5.79 ± 0.05 , 4.74 ± 0.05 , 4.16 ± 0.05 , 3.96 ± 0.05 .
5. The trihydrate of the calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals:
(i) d in [Å]: 16.1 ± 0.3 , 11.4 ± 0.2 , 9.9 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.0 ± 0.1 , 7.03 ± 0.1 , 6.47 ± 0.05 , 5.79 ± 0.05 , 4.15 ± 0.05 , 3.94 ± 0.05 ; or
(ii) an ATR-IR spectrum having the following absorption bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 1621(st); 1577(m); 1458(m); 1405(m); 1354(w); 1273(w); 1012(w); 756(m); 737(m); 667(m).

147
143

6. The monohydrate of the calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals: d in [Å]: 16.0 ± 0.3 , 15.0 ± 0.3 , 11.6 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 7.53 ± 0.1 , 6.11 ± 0.05 .

7. The pentahydrate of the di-(calcium salt of valsartan) according to claim 1, characterised by an x-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals: d in [Å]: 15.5 ± 0.3 , 11.5 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.04 ± 0.1 , 6.46 ± 0.05 , 6.09 ± 0.05 , 5.82 ± 0.05 , 5.16 ± 0.05 , 4.48 ± 0.05 , 3.60 ± 0.05 .

8. An amorphous calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by heating up from a temperature far below 0°C in open or closed sample pans up to 220°C or higher temperatures by a glass transition temperature with a change of the specific heat capacity and showing no melting point and no enthalpy of fusion.

11. The amorphous calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by

- (i) a water content of $11 \pm 2\%$
- (ii) a glass transition of $94 \pm 20^{\circ}\text{C}$
- (iii) no melting point
- (iv) no enthalpy of fusion.

10. The amorphous calcium salt of valsartan according to claim 1, characterised by

- (i) a water content of $9 \pm 2\%$
- (ii) a glass transition of $143 \pm 20^{\circ}\text{C}$
- (iii) no melting point
- (iv) no enthalpy of fusion.

11. The trihydrate of the magnesium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals: d in [Å]: 17.9 ± 0.3 , 10.2 ± 0.2 , 8.96 ± 0.2 , 7.18 ± 0.1 , 5.93 ± 0.05 , 5.84 ± 0.05 , 5.42 ± 0.05 , 5.11 ± 0.05 , 5.01 ± 0.05 , 4.82 ± 0.05 , 4.67 ± 0.05 , 4.30 ± 0.05 , 4.19 ± 0.05 , 4.13 ± 0.05 , 4.02 ± 0.05 .

148
148

12. The monohydrate of the magnesium salt of valsartan according to claim 1, characterised by an X-ray powder pattern taken with a Guinier camera comprising the following interlattice plane intervals: d in [Å]: 15.1 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 7.66 ± 0.1 , 5.12 ± 0.05 .

13. An amorphous magnesium salt of valsartan according to claim 1, characterised by heating up from a temperature far below 0°C in open or closed sample pans up to 220°C or higher temperatures by a glass transition temperature with a change of the specific heat capacity and showing no melting point and no enthalpy of fusion.

14. The amorphous magnesium salt of valsartan according to claim 1, characterised by

- (i) a water content of $16 \pm 3\%$
- (ii) a glass transition of $78 \pm 20^{\circ}\text{C}$
- (iii) no melting point
- (iv) no enthalpy of fusion.

15. A salt according to claim 1 in a form selected from the group consisting of

- (i) a crystalline form;
- (ii) a partly crystalline form;
- (iii) an amorphous form; and
- (iv) a polymorphous form.

16. A salt according to claim 1 in the form of a solvate.

17. A salt according to claim 1 in the form of a hydrate.

18. A salt according to claim 1 in the form of an anhydrate.

19. A pharmaceutical composition comprising a salt according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable excipient or additive.

20. Pharmaceutical preparation according to claim 19, further comprising at least one compound selected from the group consisting of a:

- (i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

149
149

- 4 -

- (ii) angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (iii) calcium channel blocker or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (iv) aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (v) aldosterone antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (vi) dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (vii) endothelin antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (viii) renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
- (ix) diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20.02.2004
4 -32345A
Dirk Hillebrand

OFFACT
PCT
EP03/01047

Corporate Intellectual Property				
24. Nov. 2003				
APPL	M-D	FILE	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Philip is the one to be contacted
electronic mail

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

20.11.2003

Applicant's or agent's file reference
4 -32345A

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP03/01047

International filing date (day/month/year)
03.02.2003

Priority date (day/month/year)
04.02.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D257/04

Applicant
NOVARTIS AG

- This written opinion is the **first** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 04.06.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Stix-Malaun, E

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ambroa, J.R.
Telephone No. +49 89 2399-8012



151
151

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP03/01047

I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-69 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

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

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

152
150

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP03/01047

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1,2(part),5-9,10-12(part),13-18,19-21 (part),22,23-24(part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,2(part),5-9,10-12(part),13-18,19-(part),22,23-24(part)

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1,2(part),3,4,10-12(part),19-21(part),23-24(part),no
Inventive step (IS)	Claims	1,2(part),3,4,10-12(part),19-21(part),23-24(part),no
Industrial applicability (IA)	Claims	1,2(part),3,4,10-12(part),19-21(part),23-24(part),yes

2. Citations and explanations

see separate sheet

153
153

III NON-ESTABLISHMENT

No search has been carried out for claims 1,2(part),5-9,10-12(part),13-18,19-21 (part),22,23-24(part). Accordingly no examination will be carried out with respect to these claims (Rule 66.1e)

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 02 06253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;MARTI ERWIN (CH); NOVARTIS AG (CH);) 24 January 2002 (2002-01-24)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The presently claimed subject matter refers to polymorphic forms of the Ca-salt of valsartan tetrahydrate.

The subject-matter of the Claims is anticipated by D1 (Article 33(2) PCT) (see claims 1-5, p.3 last sentence, p. 7-15, second paragraph, examples 1 and 10, p. 39 and 51). D1 discloses the Ca-salt of valsartan tetrahydrate in crystalline form which destroys the novelty of claims 1 and 2. When comparing the spectroscopic data from present claim 3 and claim 5 of D1 it is evident that the IR data are the same, the X-ray powder data (except for two peaks) are the same. In the absence of a complete spectroscopy of from both documents it is impossible to acknowledge novelty. A proper comparison is necessary.

The compounds of D1 are of the same use the structure of the application is the same. Accordingly the remaining claims lack novelty, too (Article 33(2) PCT).

3. INVENTIVE STEP

LS4
154

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01047

Due to the absence of a proof of novelty only general comments with respect to inventive step are added:

Even in case of a novel polymorphic form it is doubted whether the claimed compound involves an inventive step.

As already stated above the compounds of D1 are of the same use. In addition to that they are disclosed to be more stable, easier to manage etc (compare present p. 2, second paragraph and p. 2 second paragraph of D1). Thus no superior effects with respect to D1 are detectable.

In the absence of comparative tests or other additional information, inventive step cannot be acknowledged (Article 33(3) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

DF
155

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

06 MAR 2003

Applicant's or agent's file reference

4 -32345A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/ 01047 ✓

International filing date (day/month/year)

03/02/2003 ✓

Priority date (day/month/year)

04/02/2002 ✓

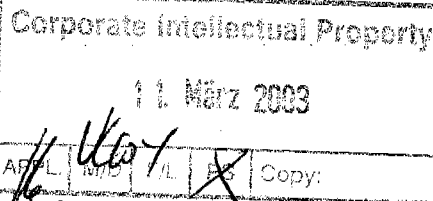
Applicant

NOVARTIS AG ✓

Title of the invention

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
2. The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing.

3. ☐ Other: _____



* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



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

Authorized officer

Mrs. H. Fransz

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 0 1 0 4 7

International Application No.

03 FEB 2003

International Filing Date

(03.02.2003)

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32345A

Box No. I TITLE OF INVENTION

Organic Compounds

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

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

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☒ the States indicated in the Supplemental Box

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

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

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only

☐ applicant and inventor

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

AT

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

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

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

☒ agent

☐ common representative

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

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

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

157
154

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

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

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

MARTI, Erwin
Im Langen Loh 181
4054 Basel
CH

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

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

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

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

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

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

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

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

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

159
159

Supplemental Box

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

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

Continuation of Box No. II

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

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

Continuation of Box No. III

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

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

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

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

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

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

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

160
160**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 04 February 2002 (04.02.02)	60/354,199	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA /

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

Number of
declarations

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

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 6
 description (excluding sequence listing part) : 69
 claims : 4
 abstract : 1
 drawings : -

Sub-total number of sheets : 80

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : -

Total number of sheets : 80

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | |
|---|-----------------|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | Number of items | 1 |
| 2. ☒ original separate power of attorney | | 1 |
| 3. ☐ original general power of attorney | | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171 | | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | | |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) | | 1 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | | |
| 10. ☐ other (specify): | | |

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

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

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

In the name of the applicants
 The representative



20.01.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	(03. 02. 03)	03 FEB 2003	2. Drawings:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			☐ received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			☐ not received:
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

RAD: 04-86386

162
162

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS			
Numero : 17398			
Fecha : 16/04/1997			
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)			
Pais : CH SUIZA			
Ciudad : 3 BASILEA			
Represent: S Sustituir: S Desistir: S			
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0			
scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
Encontrados (1/1) registro(s)			

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

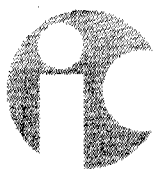
- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:



164

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA2020
Bogotá, D.C.,**Doctor:**
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N° 66836

ASUNTO:	Radicación N°	04-86386
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/01047
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ 24 SET. 2004.