

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 8.927
FECHA : ENERO 31 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-086386- -00007-0000

Fec: 2007-02-09 14:34:31 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50963741	30/01/2007	7,916.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES
			79,000.00
		TOTAL :	\$ 79,000.00

NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un tetrahidrato de la sal de calcio de Valsartán con una forma de estado sólido $A_{2, Ca}$

5

2. El tetrahidrato de la sal de calcio de Valsartán de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

(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 , 3.93 ± 0.05 , o

(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).

3. 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 , 4.94 ± 0.05 , 4.13 ± 0.05 , 3.93 ± 0.05 .

25 4. Una sal de Valsartán seleccionada de

- (i) polimorfos del trihidrato,
 - (ii) monohidrato, y
 - (iii) la di-(sal de calcio de valsartan) pentahidrato,
- en cada caso de la sal de calcio de valsartan, y el hidrato del

5 mismo;

y se seleccionan de:

- (i) una forma polimórfica del hexahidrato,
- (ii) el trihidrato,
- (iii) el monohidrato, y
- 10 (iv) el tetrahidrato;

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

5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4, en una forma
15 cristalina, parcialmente cristalina o amorfa.

6. El trihidrato 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]: 16.0 ± 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 .

7. El trihidrato de la sal de calcio de Valsartán de acuerdo
25 con la reivindicación 4, 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 , 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

8. El trihidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, 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:

- 10 (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 absorción expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}): 1621 (st); 1577 (m); 1458 (m); 1405 (m); 1354 (w); 1273 (w); 1012 (w); 756
- 15 (m); 737 (m); 667 (m).

9. El monohidrato de la sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, en donde un patrón de polvo de 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 .
- 20

10. El pentahidrato de la di-(sal de calcio de valsartan) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde tiene un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier comprendiendo los
- 25

19
235

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.

- 5 11. Una sal de calcio amorfa de valsartan de acuerdo con la
reivindicación 4, en donde se calienta hasta una temperatura 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 vítrea con un cambio de la capacidad térmica específica y
10 no mostrando ningún punto de fusión y 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 $11 \pm 2\%$;
15 (ii) una transición vítrea de $94 \pm 20^\circ\text{C}$;
(iii) ningún punto de fusión;
(iv) ninguna entalpía de fusión.

13. La sal de calcio amorfa de valsartan de acuerdo con la
20 reivindicación 4, la cual tiene:

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

20
239

14. El hexahidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, el cual 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]:
5 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.

15. El tetrahidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, 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 ± 0.3, 11.0 ± 0.2, 8.0 ± 0.2.
10

16. El trihidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, 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]:
15 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.
20

17. El monohidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, 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]
25

15 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 7.66 ± 0.1 , 5.12 ± 0.5 .

18. Una sal de magnesio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, 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 temperatura de transición vítrea con un cambio de la capacidad térmica específica y no mostrando ningún punto de fusión y ninguna entalpía de fusión.

10

19. La sal de magnesio amorfa de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por:

- (i) un contenido de agua de $16 \pm 3\%$;
- (ii) una transición vítrea de $78 \pm 20^\circ\text{C}$;
- 15 (iii) ningún punto de fusión;
- (iv) ninguna entalpía de fusión.

20. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4, en una forma seleccionada del grupo que consiste:

20

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

25

21. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4, en la forma de

un solvato.

22. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4, en la forma de un hidrato.

5

23. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4, en la forma de un anhidrato.

24. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 4 y un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

25. La preparación de un farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 24, 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 (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 (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,

(vii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente
5 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 mismo.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-086386

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 561 DE

FECHA **28 DE FEBRERO DE 2006** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **30 DE MAYO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO__ _X__ _

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06253 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 257/04**,
A61K 31/41, A61P 9/12

(74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/08253

(22) International Filing Date: 17 July 2001 (17.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00115556.3 19 July 2000 (19.07.2000) EP

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MARTI, Erwin** [CH/CH]; Im Langen Loh 181, CH-4054 Basel (CH). **OSWALD, Hans, Rudolf** [CH/CH]; Bumelochstrasse 25, CH-4656 Starrkirch-Wil (CH). **BÜHLMAYER, Peter** [CH/CH]; Hangstrasse 18, CH-4144 Arlesheim (CH). **MARTERER, Wolfgang** [DE/DE]; Scheffelstrasse 29, 79102 Freiburg (DE).

(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, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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: **VALSARTAN SALTS**

(57) Abstract: The invention relates to new 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.

WO 02/06253 A1

245

The X-ray diffraction diagram consists essentially of a very broad, diffuse X-ray reflection; the free acid is therefore characterised as almost amorphous under X-ray. The melting point linked with the measured melting enthalpy of 12 kJ/mol unequivocally confirm the existence of a considerable residual arrangement in the particles or structural domains for the free acid valsartan.

There is a need for more stable, e.g. crystalline forms of valsartan, which are even easier to manage in the drying or grinding processes following the final stage of the chemical preparation process and also in the steps for preparing the pharmaceutical formulations.

Many futile attempts have been made to find improved forms through salt formation, the forms ideally being as crystalline as possible, as well as physically and chemically stable. Only the salts according to the invention, their solvates and polymorphous forms thereof exhibit the desired improved properties.

The formation of salts of valsartan with the desired advantageous properties has proved to be difficult. In the majority of cases, for example, amorphous salts with little stability are obtained (such as hard foams, waxes or oils). Extensive research has shown that the salts of valsartan according to the invention have proved to be particularly advantageous compared with the free acid valsartan.

The objects of the present invention are salts of valsartan which are selected from the group consisting of the monosodium salt, the monopotassium salt, the dipotassium salt, the magnesium salt, the calcium salt, the bis-diethylammonium salt, the bis-dipropylammonium salt, the bis-dibutylammonium salt, the mono-L-arginine salt, the bis-L-arginine salt, the mono-L-lysine salt and the bis-L-lysine salt, as well as salt mixtures, or respectively, an amorphous form, a solvate, especially hydrate, as well as a polymorphous form thereof, the respective production and usage, and pharmaceutical preparations containing such salts.

The objects of the present invention are salts of valsartan which are selected from the group consisting of the monosodium salt, the monopotassium salt, the dipotassium salt, the magnesium salt, the calcium salt, the bis-diethylammonium salt, the bis-dipropylammonium salt, the bis-dibutylammonium salt, the mono-L-arginine salt, the bis-L-arginine salt, the

246

The invention accordingly relates to crystalline, also partly crystalline and amorphous salts of valsartan.

As well as the solvates, such as hydrates, the invention also relates to polymorphous forms of the salts according to the invention.

Solvates and also hydrates of the salts according to the invention may be present, for example, as hemi-, mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-solvates or hydrates, respectively. Solvents used for crystallisation, such as alcohols, especially methanol, ethanol, aldehydes, ketones, especially acetone, esters, e.g. ethyl acetate, may be embedded in the crystal grating. The extent to which a selected solvent or water leads to a solvate or hydrate in crystallisation and in the subsequent process steps or leads directly to the free acid is generally unpredictable and depends on the combinations of process conditions and the various interactions between valsartan and the selected solvent, especially water. The respective stability of the resulting crystalline or amorphous solids in the form of salts, solvates and hydrates, as well as the corresponding salt solvates or salt hydrates, must be determined by experimentation. It is thus not possible to focus solely on the chemical composition and the stoichiometric ratio of the molecules in the resulting solid, since under these circumstances both differing crystalline solids and differing amorphous substances may be produced.

The description salt hydrates for corresponding hydrates may be preferred, as water molecules in the crystal structure are bound by strong intermolecular forces and thereby represent an essential element of structure formation of these crystals which, in part, are extraordinarily stable. However, water molecules are also existing in certain crystal lattices which are bound by rather weak intermolecular forces. Such molecules are more or less integrated in the crystal structure forming, but to a lower energetic effect. The water content in amorphous solids can, in general, be clearly determined, as in crystalline hydrates, but is heavily dependent on the drying and ambient conditions. In contrast, in the case of stable hydrates, there are clear stoichiometric ratios between the pharmaceutical active substance and the water. In many cases these ratios do not fulfil completely the stoichiometric value, normally it is approached by lower values compared to theory because of certain crystal defects. The ratio of organic molecules to water molecules for the weaker bound water may

242
247

vary to a considerable extent, for example, extending over di-, tri- or tetra-hydrates. On the other hand, in amorphous solids, the molecular structure classification of water is not stoichiometric; the classification may however also be stoichiometric only by chance.

In some cases, it is not possible to classify the exact stoichiometry of the water molecules, since layer structures form, e.g. in the alkali metal salts, especially in the potassium salt, so that the embedded water molecules cannot be determined in defined form.

For the crystalline solids having identical chemical composition, the different resulting crystal gratings are summarised by the term polymorphism.

Any reference hereinbefore and hereinafter, to the salts according to the invention is to be understood as referring also to the corresponding solvates, such as hydrates, and polymorphous modifications, and also amorphous forms, as appropriate and expedient.

Especially preferred are the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan and the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan.

The X-ray diffraction diagram of powders of these two salt hydrates has a number of discrete X-ray reflections, and practically no signs of non-crystalline or amorphous portions. The degree of crystallisation of these defined salt hydrates is therefore surprisingly high. Equally, relatively large crystals may be cultured from certain salt hydrates, and in the crystallographic sense these are single crystals. Such single crystals allow the structure of the solid to be determined. It is effected by computer-aided evaluation of the reflection intensities measured by an X-ray diffractometer.

This process for determining the structure of a crystal enables, under normal conditions such as high physical, chemical and enantiomeric purity of the gauged crystals, a clear determination of the structure to be carried out on a molecular or atomic level, namely symmetry and size of the elementary cells, atom positions and temperature factors, and from the ascertained cell volume, the X-ray-photographic density is shown on the basis of a molecular weight. At the same time, the X-ray-photographic structure determination supplies details of its quality.

248
248

The measurement error of this sorption method based on thermogravimetry is about 0.1%. Therefore, the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan under the conditions employed, which are realistic from a pharmaceutical-galenic point of view, shows no measurable water absorption or loss. This is surprising to a large extent, since the tetrahydrate, which has incorporated about 13% of bound water in the crystal structure, is totally indifferent to water even at extreme values of relative humidity. This property is crucial in the final stages of chemical manufacture and also in practice in all galenic process stages of the different dosage forms. This exceptional stability similarly benefits the patients through the constant availability of the active ingredient.

The intrinsic dissolving rates of the calcium salt of valsartan at pH 1, pH 4.5 and pH 6.8 show improved values over those of valsartan.

The exceptional stability of the calcium salt of valsartan, especially the tetrahydrate thereof, towards water may also be shown in stability tests. In these, the water content of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan remains constant both in an open container and in a sealed ampoule after four weeks at 40°C and 75% relative humidity.

Owing to the advantageous crystallinity of the calcium salt, especially the tetrahydrate thereof, this salt is suitable for pressing directly to form corresponding tablet formulations.

In addition, an improved dissolving profile in a tablet can be assured. In studies of the dissolving profile, it was established that the calcium salt, especially the tetrahydrate thereof, is released by 100% from a film-coated tablet within 15 minutes.

Of the group of new-type crystalline solids, a magnesium salt hydrate of valsartan is preferred, in particular the hexahydrate. The thermal behaviour of this salt hydrate in the region of the melting point shows a certain chemical and physical instability. The thermal data are thus dependent on the measurement conditions. In the sealed gold specimen container with an internal free volume of ca. 22 microlitres, with a sample of 2 to 4 mg and with a heating rate of $T_r = 10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, the melting point of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan is $132 \pm 1.5^\circ \text{ Celsius}$ and the melting enthalpy is $56 \pm 3 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$.

study) and 12 (end of the study) weeks for aldosterone, determination by radioimmunoassay using a DPC coat-a-count aldosterone-RIA kit (Bühlmann, Switzerland).

Statistical analysis:

All data are expressed as mean $\pm$ SEM. Statistical analysis is performed using a one-way ANOVA, followed by a Duncan's multiple range test and a Newman-Keuls test, 7 for comparison between the different groups. Results with a probability value of less than 0.05 are deemed statistically significant.

An improvement of regression of arteriosclerosis without effecting the serum lipid levels can, for example, be demonstrated by using the animal model as disclosed by H. Kano et al. in Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999).

That the salts or combinations according to the present invention can be used for the regression of a cholesterol diet-induced atherosclerosis, can be demonstrated using the test model described, e.g., by C. Jiang et al. in Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037.

That the salts or combinations according to the present invention can be used for the treatment of renal failure, especially chronic renal failure, can be demonstrated using the test model described, e.g., by D. Cohen et al. in Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998).

The present pharmaceutical preparations which, if so desired, may contain further pharmacologically active substances, are prepared in a manner known *per se*, for example by means of conventional mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilising processes, and contain from about 0.1% to 100%, especially from about 1% to about 50%, of lyophilisates up to 100% of the active substance.

The invention similarly relates to compositions containing the salts according to the invention.

The invention similarly relates to the use of the salts according to the invention preferably for the production of pharmaceutical preparations, especially for the prophylaxis and also for the treatment of diseases or conditions which may be inhibited by blocking the AT₁

250

receptor. Primary usages are for the treatment of high blood pressure and congestive heart failure, as well as post-myocardial infarction.

The invention similarly relates to the use for the prophylaxis and treatment of diseases or conditions which may be inhibited by blocking the AT_1 receptor, characterised in that a patient, including a human patient, requiring such treatment is administered with a therapeutically effective amount of a salt according to the invention, optionally in combination with at least one composition for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases listed hereinbefore or hereinafter.

The invention similarly relates to combinations, e.g. pharmaceutical combinations, containing a salt of the present invention or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one composition for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases as listed hereinbefore or hereinafter, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof. Combinations with other compositions for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases as listed hereinbefore or hereinafter, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof, are likewise objects of the present invention.

The combination may be made for example with the following compositions, selected from the group consisting of a:

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

251

20	Intensity
7.5	very strong
8.5	medium
9.7	strong
12.7	strong
13.3	weak
14.1	strong
15.1	medium
16.4	strong
17.7	weak
18.2	weak
19.5	strong
19.9	medium
20.5	medium
21.4	medium
21.9	medium
22.2	medium
22.6	medium
23.0	strong
23.7	weak
24.2	weak
24.7	medium
25.7	medium
26.0	weak
26.5	weak
28.8	weak

Formulation example 1:

Directly compressed tablet:

No.	Ingredient	proportion per batch [g]	proportion per tablet core [mg]
1	valsartan calcium salt tetrahydrate	134.24	80

2	Avicel PH 102 (microcrystalline cellulose)	60.408	36
3	lactose (crystalline)	96.1494	57.3
4	crospovidone	7.551	4.5
5	aerosil 200 (silica, colloidal anhydrous)	0.839	0.5
6	magnesium stearate (vegetable)	6.2086	3.7

Ingredient no. 1 is sieved through a 0.5 mm sieve and mixed for 15 minutes in a Turbula with ingredients 1-6. Tablets are compress using a single punch tablet press with punches of a diameter of 8mm.

Formulation example 2:

Tablet produced by roller compaction:

No.	Ingredient	proportion per batch [g]	proportion per tablet core [mg]
1	valsartan magnesium salt hexahydrate	400	80
2	Avicel PH 102 (microcrystalline cellulose)	270	54
3	crospovidone	75	15
4	aerosil 200 (silica, colloidal anhydrous)	7.5	1.5
5	magnesium stearate	15	3
6	magnesium stearate	7.5	1.5

Ingredients no. 1-5 are mixed for 50 minutes and compacted on a Freund roller compactor. The band is milled and after admixing ingredient no 6, compressed into tablets using a single punch tablet press with punches of a diameter of 8mm.

253

- (ii) an ATR-IR spectrum having the following absorption bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}):
3378 (m); 3274 (m); 2956 (m); 1619 (st); 1557 (m); 1464 (m); 1419 (m); 1394 (st); 1374 (m); 1175 (m); 836 (m); 820 (s); 766 (st); 751 (m); 741 (st); 732 (st). ?
8. A salt according to one of claims 1-7 in the form of a solvate.
9. A salt according to one of claims 1-8 in the form of a hydrate.
10. A salt according to one of claims 1-9 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.
11. Pharmaceutical preparation containing a compound according to one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable excipient or additive.
12. Pharmaceutical preparation according to claim 11, containing a salt according to one of claims 1-9 in combination with at least one composition selected from the group consisting of a:
- (i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - (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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04-86386
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	439 3257
	Oficio	
	Folios	015

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP03/01047

Fecha de Presentación Internal. Febrero/03/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

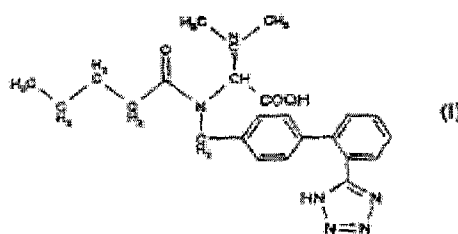
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 5 a 121 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 122-128 (como se radicó inicialmente)
Folios: 235 a 242 (modificado)
- 1.3. Oposiciones: 1- Folios 187 a 213 de 30/05/ 2006.
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR (Tecnquímicas S.A)
- 1.4. Prioridad: Febrero/04/2002, US, 60/354,199.
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 220 a 242

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: SALES DE VALSARTAN.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en sales hidratadas, amorfas y polimórficas de Valsartan representado por la formula (I):



Reivindicación 1-3, 6, 12, 24: Compuestos: sal de calcio de Valsartan tetrahidratada.

Reivindicación 4-5, 7-11, 13-25: Compuesto, polimorfo sal de calcio de Valsartan, tri-mono-pentahidrato y Compuesto, polimorfo sal de magnesio de Valsartan, hexa, tri-mono y tetrahidrato; sales cristalinas, parcialmente cristalinas o amorfas.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad **de formas cristalinas de Valsartan** más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona 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.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D257/04; A61K31/41; A61K45/00; A61P9/00; A61P43/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Reivindicación 23: Hay inconsistencia en la dependencia de esta reivindicación con la 4, porque la reivindicación 4 no menciona forma anhidrato.

4. Análisis de la Oposición: (artículo 43 D. 486):

4.1 OPOSICION DE TECNOQUIMICAS S.A:

1- La oposición presentada por JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR actuando en calidad de apoderado de Tecnoquimicas S.A, se fundamenta en que el documento (D1, WO0206253 de 24/01/2002) **ya revelaba las sales de valsartan** en forma cristalinas, parcialmente cristalinas o amorfas seleccionadas de polimorfos de tetrahidrato, trihidrato, monohidrato y la sal dicálcica pentahidratada y el hidrato del mismo, así como una forma polimórfica del hexa , tri, mono, tetra hidratos de la sal de magnesio de valsartan y las composiciones o preparaciones farmacéuticas que comprenden además por lo menos un compuesto inhibidor de HMG-CoA, o un inhibidor de ACE, o un bloqueador de calcio, o un inhibidor de aldosterona-sintasa, o un antagonista de aldosterona, un inhibidor de renina, entre otros; por lo tanto, la **solicitud pretendida carece de novedad y nivel inventivo.**

4.2 RESPUESTA DEL SOLICITANTE NOVASTIS AG (folios 220-242; del 2007/02/09):

El interesado antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas del documento citado por, TECNOQUIMICAS S.A, decide cambiar el capítulo reivindicatorio radicando un nuevo capítulo (1-25 reivindicaciones, folios 235-242).

4.2.1 El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor, TECNOQUIMICAS S.A, manifiesta que: el documento **(WO0206253 de 24/01/2002)** **no enseñaba formas específicas de sales de Valsartan**, entre las cuales se encuentran las sales de calcio y magnesio con moléculas de agua ocluidas en su red cristalina como el tetra, mono, penta y hexahidratos; ya que presentan datos analíticos totalmente distintos a los mostrados por el tetrahidrato de calcio de Valsartan del ejemplo de 10, de **D1**. Igualmente menciona que la sal de magnesio hexahidrato reivindicada es distinta a la revelada en **D1** ya que las entalpías de fusión y las señales de RX son diferentes, para esta sal, comparando con los datos correspondientes para la sal de magnesio de Valsartan de **D1**, por lo tanto las sales anteriormente mencionadas al igual que los hidratos: mono, di, tri, penta y hexa hidratos de las sales de calcio y magnesio del Valsartan (reclamadas en la presente solicitud) **son nuevas**.

Por lo tanto el WO0206253 no afecta la novedad a la solicitud en estudio.

Adicionalmente el solicitante menciona que: no resulta obvio o evidente para el experto en la materia llegar a la materia objeto de la presente solicitud, a menos que se haga una aproximación del tipo retrospectivo; y que: "tanto las formas cristalinas, los hidratos mono-, di-, penta-, y hexa hidrato de calcio y de magnesio sales de Valsartan y la composición farmacéutica que las contiene, son **novedosas y completamente inventivas**".

Por lo que, la presente solicitud, si cumpliría con el requisito de nivel inventivo.

4.3 RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LA OPOSICION DE TECNOQUIMICAS S.A. Y AL SOLICITANTE NOVARTIS AG.

Esta oficina considera que la **Oposición** presentada por **TECNOQUIMICAS S.A**, tiene fundamento y que para la evaluación de patentabilidad, respecto a la Novedad de la presente solicitud, se tendrá en cuenta el documento WO0206253, por ellos presentado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Febrero/04/2002.

257

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0206253	Valsartan salts	Enero /24/2002

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

Solicitud	Anterioridad: (D1)
CO-04-086-386	WO0206253
Reivs. 1 y sus dependientes 2-3, 6, 12,24.	
Sal de Calcio de Valsartan, tetrahidrato.	Folio 247, pg 6, renglones 12-13. Folio 245, pg 2, renglón 23. Folio 249, pg 32, renglones 18-24. Folio 253, pg 62, reiv 11.
Reivs. 4 y sus dependientes 5,7-11,13-25.	
Sal calcio de Valsartan y su hidrato: (i) polimorfo del trihidrato. (ii) monohidrato (iii) dicálcica pentahidrato	Folio 245, pg 2, renglones 18-24. Folio 246, pg 5, renglones 5-6. Folio 248, pg15, renglones 21-22.
Sal magnesio de Valsartan y su hidrato: (i) forma polimórfica del hexahidrato. (ii) trihidrato (iii) monohidrato. (iv) Tetrahidrato.	Folio 249, pg 32, renglones 18-24. Folio 253, pg 62, reivindicación 11. Folio 250, pg 33, renglones 9-29

Los datos (medidas) obtenidos aplicando técnicas analíticas como: Rx ó RMN, mostrados en el capítulo reivindicatorio (folios 235 a 242) correspondientes a sales de Valsartan de calcio y magnesio previamente conocidas, ya que fueron divulgadas en D1 (cristalinas, parcialmente cristalinas o amorfas seleccionadas de polimorfos de tetrahidrato, trihidrato, monohidrato y la sal dicálcica pentahidratada, folio 245, pg 2 , renglones 18-24 y folio 246, pg 5, renglones 5-6.), **no le dan categoría de nueva a la materia reclamada en la presente solicitud.**

De acuerdo al análisis anterior las reivindicaciones de 1-25 **no pueden considerarse nuevas, por lo tanto no son patentables.**

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0206253	1-25	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Como se argumentó en el ítem 4, análisis de la oposición presentada por **TECNOQUÍMICAS S.A.**, se tendrán en cuenta los argumentos del opositor ya que esta solicitud carece de **novedad** y el solicitante basa su defensa solamente en que los datos de punto de fusión y entalpía de fusión para la sal de calcio tetrahidrato reclamada y la revelada en **D1** son diferentes, así como los datos de entalpía de fusión y las señales obtenidas en la cámara de Guinier de la sal de magnesio hexahidratada reclamada frente a la divulgada en **D1**, por lo tanto los argumentos del solicitante no se consideran válidos para el análisis de esta solicitud.

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.818	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
-------------------------	--