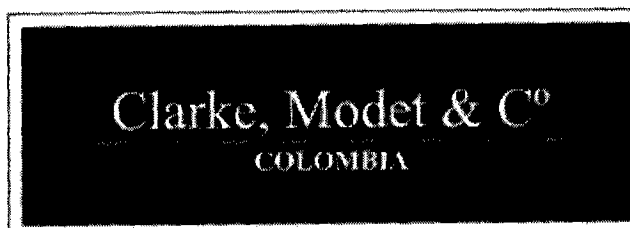


259
259



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086386- -00009-0000

Fecha: 2008-07-16 15:04:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

2705/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04-86386
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No.86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 5257 notificado por fijación en lista el 18 de abril de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 818, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, el cual reemplaza el presentado con mi memorial del 9 de febrero de 2007 y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1, 4, 5, 11, 12, 13 y 18 a 23.

1.2 La nueva reivindicación 1 corresponde a la antigua reivindicación 3 y la nueva reivindicación 2 corresponde a la antigua 2.

1.3 Se renumeraron las restantes reivindicaciones y se modificaron sus dependencias.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, por el contrario aclaran y hacen más preciso la materia reivindicada en la solicitud en estudio.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No.08-53,992 del 8 de julio de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. En cuanto a las oposiciones presentadas por Tecnoquímicas S.A.

El examinador manifiesta que: *“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 tenderá en cuenta el documento WO0206253, por ellos presentado.”*

Sobre este particular, me permito manifestar que no estoy de acuerdo con esta afirmación, ya que como se demostró en mi memorial del 9 de febrero de 2007, la presente invención cumple con los requisitos de novedad y altura inventiva, pues los datos analíticos que caracterizan las diferentes sales de la invención no habían sido revelados por dicha anterioridad. Adicionalmente, tampoco hay sugerencia alguna a partir de D1 para llegar de manera evidente a las sales de calcio y magnesio de valsartan reclamadas en esta solicitud.

3. Novedad

Ese despacho afirma que la presente invención no posee novedad en vista del documento WO0206253 que fue citado por el opositor.

Sobre este particular me permito decir que teniendo en cuenta el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se considera como nueva una invención cuando no está comprendida en el estado de la técnica. De acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la **totalidad del invento** y no a alguno o a algunos de los componentes.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega

después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación de la información existente en el estado de la técnica.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en el documento que se menciona; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse **el valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede toda vez que el patrón de polvo de rayos X para las sales de valsartan de la presente invención son diferentes de aquellos patrones revelados en la anterioridad **WO0206253**.

En este sentido, es importante resaltar el hecho que en la solicitud en estudio se encuentran picos y señales totalmente novedosas para las sales de valsartan reclamadas en esta invención, los cuales no habían sido previamente revelados en la anterioridad.

Es así que el examinador debe tener en cuenta el patrón completo de señales y picos para cada una de las sales y comprobar que ninguno de los reclamados en la solicitud corresponde de manera idéntica a los mostrados en el documento D1.

Aún más, el examinador puede corroborar que la nueva reivindicación 1 de la presente invención es diferente, cuando se compara con la divulgación de la

anterioridad D1, toda vez que dicho documento revela sales de valsartan que son monosódicas, sales monopotásicas, sales disódicas y sales dipotásicas, entre otras. En contraste, la solicitud en estudio enseña sales de valsartan que tiene **formas específicas**, como el tetrahidrato, el trihidrato, el monohidrato, el pentahidrato y el hexahidrato, entre otras cuyos datos analíticos no son iguales a los reportados por dicha anterioridad. De esta forma, es clara y evidente la diferencia entre una y otra, que nuevamente indico radica en **formas específicas de las sales de valsartan con datos analíticos diferentes**.

Finalmente, en cuanto a la argumentación presentada con mi memorial del 9 de febrero de 2007, me permito decir que los datos tanto de punto de fusión como de entalpía para las sales de los diferentes hidratos de calcio y de magnesio de la presente invención, son propiedades intrínsecas de las formas descritas en esta solicitud, las cuales a la hora de ser comparadas con las sales reveladas en el estado de la técnica, proporcionan rasgos característicos y particulares de las sales de la solicitud en cuestión.

Sobre este particular, resulta necesario dirigir la atención del señor examinador al "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina", a la página 41, acápite 4.6.7 (Definición por parámetros), donde se dice que: "*Los parámetros son valores característicos de propiedades mensurables (por ejemplo **el punto de fusión**) o definidos como combinaciones matemáticas de varias variables.*" (El resaltado es mío)

*"No se permitirá la caracterización de un compuesto químico por sus parámetros, **a menos que la invención no se pueda definir de otra manera**. En cualquier caso, el parámetro **tiene que poder ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión o descritos claramente en la solicitud.**" (El resaltado es mío).*

En este orden de ideas, el citado Manual es contundente en determinar que es absolutamente válido y posible reivindicar un compuesto en función de sus parámetros. Dentro de este contexto, se puede apreciar como las sales de calcio y de magnesio de valsartan de la invención, en sus diferentes hidratos, pueden ser legítimamente definidas por sus parámetros (punto de fusión, entalpías, difracción de rayos X, etc.) ya que, como lo establece el Manual no habría otra manera por medio de la cual se puede definir la invención.

Para el caso en análisis, los parámetros como entalpías y puntos de fusión junto con los patrones de polvo de rayos X son las características técnicas esenciales de las sales de la invención. En consecuencia, los argumentos basados en dichos parámetros y presentados a ese despacho el 9 de febrero de 2007 se deben tener

en cuenta al momento de juzgar su patentabilidad. Más aún, cuando el valor de estos parámetros puede ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos ampliamente conocidos y estandarizados en el campo de la cristalografía y el de la termodinámica.

Así las cosas, solicito de manera atenta a ese despacho, se sirva considerar estos argumentos a fin de reconocer la novedad de la presente invención a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

264
264

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 53,992
: JULIO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086386- -00009-0000

Fecha: 2008-07-16 15:04:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2705(P-1176)

REIVINDICACIONES

1. Una sal de calcio de valsartan, caracterizada porque es un tetrahidrato de la sal con 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 , 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 .

2. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por

(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 que tiene 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. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un trihidrato de la sal con 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]: 16.0 ± 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 .

266
266

4. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por 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, 11.5±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. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier que comprende los siguientes 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 que tiene 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 (m); 737 (m); 667 (m).

6. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un monohidrato de la sal, con un patrón de polvo de rayos X con una cámara de Guinier que comprende los intervalos de plano entre la 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.

7. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un pentahidrato de la di-(sal de calcio de valsartan) con 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]: 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

8. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un hexahidrato de la sal con 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]: 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 .

9. Una sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque es un tetrahidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier que comprende los intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å] 15.8 ± 0.3 , 11.0 ± 0.2 , 8.0 ± 0.2 .

10. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un trihidrato de la sal con 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]: 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 .

268
268

11. Una sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque es un monohidrato de la sal de magnesio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 4, con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guinier que
5 comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å] 15 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 7.66 ± 0.1 , 5.12 ± 0.5 .

12. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 8 y un excipiente o aditivo
10 farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

15 (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
20 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,

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

269
269

(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

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

(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

(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).

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

25	0
50	0
75	0.5
100	3.5
125	10.2
150	12.4
175	12.8
200	12.9
225	12.9
250	13.0
275	13.2

The solubility of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan in water-ethanol mixtures is illustrated in Table 2 for a temperature of 22°C.

Table 2

vol-% ethanol in water	solubility of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan in g/l solution at 22°C
0	9 (pH = 7.4)
10	9
30	14
50	46

A comparison of the solubilities of the two most important salts according to the invention and the free acid in distilled water is illustrated in Table 3.

Table 3

Compound	solubility in g/l solution at 22°C
valsartan	0.17
tetrahydrate of the calcium salt of valsartan	9
hexahydrate of the magnesium salt of valsartan	59

Further characterisation of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan is effected using the interlattice plane intervals determined by a X-ray powder pattern. Measurement of the

X-ray powder patterns was made with a Guinier camera (FR 552 from Enraf Nonius, Delft, NL) on an X-ray film in transmission geometry, using Cu-K α_1 radiation at room temperature. Evaluation of the films for calculation of the interlattice plane intervals is made both visually and by a Line-Scanner (Johansson Täby, S), and the reflection intensities are determined simultaneously.

The preferred characterisation of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan is obtained from the interlattice plane intervals d of the ascertained X-ray diffraction diagrams, whereby, in the following, average values are indicated with the appropriate error limits.

d in [Å] : 16.1 ± 0.3 , 9.9 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 8.03 ± 0.1 , 7.71 ± 0.1 , 7.03 ± 0.1 , 6.50 ± 0.1 , 6.33 ± 0.1 , 6.20 ± 0.05 , 5.87 ± 0.05 , 5.74 ± 0.05 , 5.67 ± 0.05 , 5.20 ± 0.05 , 5.05 ± 0.05 , 4.95 ± 0.05 , 4.73 ± 0.05 , 4.55 ± 0.05 , 4.33 ± 0.05 , 4.15 ± 0.05 , 4.12 ± 0.05 , 3.95 ± 0.05 , 3.91 ± 0.05 , 3.87 ± 0.05 , 3.35 ± 0.05 .

The most intensive reflections in the X-ray diffraction diagram show the following interlattice plane intervals:

d in [Å] : 16.1 ± 0.3 , 9.9 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 7.03 ± 0.1 , 6.50 ± 0.1 , 5.87 ± 0.05 , 5.74 ± 0.05 , 4.95 ± 0.05 , 4.73 ± 0.05 , 4.33 ± 0.05 , 4.15 ± 0.05 , 4.12 ± 0.05 , 3.95 ± 0.05 .

A preferred method of checking the above-indicated average values of the interlattice plane intervals and intensities measured by experimentation from X-ray diffraction diagrams with a Guinier camera, for a given substance, consists in calculating these intervals and their intensities from the comprehensive single crystal structure determination. This structure determination yields cell constants and atom positions, which enable the X-ray diffraction diagram corresponding to the solid to be calculated by means of computer-aided calculation methods (programme CaRine Crystallography, Université de Compiègne, France). A comparison of these data, namely the interlattice plane intervals and intensities of the most important lines of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan, obtained from measurements with the Guinier camera and from calculating the single crystal data, is illustrated in Table 4.

Table 4

measured		calculated		measured		calculated	
d in [Å]	Intensity	d in [Å]	Intensity	d in [Å]	Intensity	d in [Å]	Intensity
16.10	very strong	16.02	very strong	5.67	very weak	5.658	very weak

273
273

- 7 -

The outstanding properties of these two salt hydrates are based on the crystals, which form these salts by incorporating four or six water molecules per valsartan molecule. Thus, practically perfect three-dimensional crystal gratings are produced. These two salts have water solubility that is several times better than the free acid of valsartan, and this is especially surprisingly at high melting points and melting enthalpies, which are eight or five times greater than the free acid. The extraordinary crystal gratings of these two salt hydrates are the basis for the chemical and physical stability of these two compounds.

The particularly notable salt hydrate is the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan. In a closed specimen container, for a heating rate of $T_r = 10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ it has a melting point of $205 \pm 1.5 \text{ }^\circ\text{C}$ and a melting enthalpy of $98 \pm 4 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$. The tetrahydrate of the calcium salt of valsartan is not stable at elevated temperatures both in respect of the hydrate water and in respect of the structure of the molecule. The indicated melting point is a hydrate melting point which can only be measured in a closed specimen container. Gold containers with a wall thickness of 0.2 mm were used; after weighing in samples of between 2 and 4 mg salt hydrate, they were sealed by cold welding. These gold containers have an internal free volume of ca. 22 microlitres. The amounts of the sample and the volume of the pressurised containers must be suitably adapted, so that strong dehydration of the salt hydrates cannot take place during measurement of the melting point. The partial pressure of the water at 205°C is ca. 18 bar, so that with an open container in DSC (Differential Scanning Calorimeter) during measurement of the melting point, conversion to the anhydrate takes place. If the data from several heating rates ($T_r = 10, 20, 40 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$) are extrapolated to a continuously rapid heating rate, a melting point of $213 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ and a melting enthalpy of $124 \pm 5 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$ result. Both the high hydrate melting point and the amount of the melting enthalpy are an expression of the exceptional stability of the crystal grating of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan. These two thermodynamic characteristics illustrate the advantageous physical properties, compared to the free acid, with the two corresponding data, namely a melting point in the closed system of 90°C and a melting enthalpy of $12 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$. These thermodynamic data, together with the X-ray data, prove the high stability of this crystal grating. They are the foundation for the special physical and chemical resistance of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan.

A measurement of the infrared absorption spectrum of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan in a potassium bromide compressed tablet shows the following significant

274
274

- 8 -

bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 3750 – 3000 (st); 3400 – 2500 (st); 1800 – 1520 (st); 1500 – 1380 (st); 1380 – 1310 (m); 1290 – 1220 (w); 1220 – 1190 (w); 1190 – 1160 (w); 1160 – 1120 (w); 1120 – 1050 (w); 1030 – 990 (m); 989 – 960 (w), 950 – 920 (w); 780 – 715 (m); 710 – 470 (m). The intensities of the absorption bands are indicated as follows: (w) = weak; (m) = medium; and (st) = strong intensity. Measurement of the infrared spectrum likewise took place by means of ATR-IR (Attenuated Total Reflection-Infrared Spectroscopy) using the instrument Spektrum BX from Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, England.

The tetrahydrate of the calcium salt of valsartan has the following absorption bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}):

3594 (w); 3306 (w); 3054 (w); 2953 (w); 2870 (w); 1621 (st); 1578 (m); 1458 (m); 1441 (m); 1417 (m); 1364 (m); 1336 (w); 1319 (w); 1274 (w); 1241 (w); 1211 (w); 1180 (w); 1149 (w); 1137 (w); 1106 (w); 1099 (w); 1012 (m); 1002 (w); 974 (w); 966 (w); 955 (w); 941 (w); 863 (w); 855 (w); 844 (w); 824 (w); 791 (w); 784 (w); 758 (m); 738 (m); 696 (m); 666 (m).

The intensities of the absorption bands are indicated as follows: (w) = weak; (m) = medium and (st) = strong intensity.

The most intensive absorption bands of the ATR-IR spectroscopy are shown by the following values expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 3306 (w); 1621 (st); 1578 (m); 1458 (m); 1441 (m); 1417 (m); 1364 (m); 1319 (w); 1274 (w); 1211 (w); 1180 (w); 1137 (w); 1012 (m); 1002 (w); 758 (m); 738 (m); 696 (m); 666 (m).

The error margin for all absorption bands of ATR-IR is $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

The water content is in theory 13.2% for the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan. Using the thermo-scale TGS-2 (Perkin-Elmer Corp. , Norwalk, CT USA) the water content was determined as 12.9 %. A total formula was calculated from this $(\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3)^{2-} \text{Ca}^{2+} \cdot (3.9 \pm 0.1) \text{H}_2\text{O}$.

Using thermogravimetry, in a water-free N_2 atmosphere, the weight loss, i.e. the water loss for the tetrahydrate as a function of temperature, was measured at a heating rate of $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$. The results are illustrated in table 1.

Table 1

temperature [$^{\circ}\text{C}$]	weight loss or water loss in %
------------------------------------	--------------------------------

275
275

- 15 -

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 $56 \pm 3 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$.

226
290

¹. The melting enthalpy which is about 5 times higher than the free acid of valsartan, together with the significantly higher melting point of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan is a measure of the stability of the new-type crystal grating at around room temperature.

The optical rotation of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan in methanol as a 1% solution at 20°C is $[\alpha]^{20}_D = -14^\circ$.

A measurement of the infrared absorption spectrum of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan in a potassium bromide compressed tablet shows the following significant bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 3800 – 3000 (st); 3000 – 2500 (st); 1800 – 1500 (st); 1500 – 1440 (m); 1440 – 1300 (m); 1280 – 1240 (w); 1240 – 1190 (w); 1190 – 1150 (w); 1120 – 1070 (w); 1050 – 990 (w); 990 – 960 (w); 960 – 920 (w); 920 – 700 (m); 700 – 590 (w); 590 – 550 (w).

The intensities of the absorption bands are indicated as follows: (w) = weak; (m) = medium; and (st) = strong intensity.

Measurement of the infrared spectrum likewise took place by means of ATR-IR (Attenuated Total Reflection-Infrared Spectroscopy) using the instrument Spektrum BX from Perkin-Elmer Corp., Beaconsfield, Bucks, England.

The hexahydrate of the magnesium salt of valsartan has the following absorption bands expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 3378 (m); 3274 (m); 2956 (m); 2871 (w); 2357 (w); 1684 (w); 1619 (st); 1557 (m); 1464 (m); 1419 (m); 1394 (st); 1374 (m); 1339 (w); 1319 (w); 1300 (w); 1288 (w); 1271 (w); 1255 (w); 1223 (w); 1210 (w); 1175 (m); 1140 (w); 1106 (w); 1047 (w); 1024 (w); 1015 (w); 1005 (w); 989 (w); 975 (w); 955 (w); 941 (w); 888 (w); 856 (w); 836 (m); 820 (w); 766 (st); 751 (m); 741 (st); 732 (st).

The intensities of the absorption bands are indicated as follows: (w) = weak; (m) = medium and (st) = strong intensity.

The most intensive absorption bands of the ATR-IR spectroscopy are shown by the following values expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}): 3378 (m); 3274 (m);

The hexahydrate of the magnesium salt of valsartan has a solubility in distilled water at 22°C of 59 g per litre of solution for a pH value of 9.3.

The crystalline form of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan is clearly characterised by the interlattice plane intervals calculated from the lines in an X-ray powder pattern. The measurement and analysis methods used are the same as those used for the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan.

This preferred characterisation of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan is obtained from the interlattice plane intervals d , whereby, in the following, average values are indicated with the appropriate error limits:

d in [Å]: 19.7 ± 0.3 , 10.1 ± 0.2 , 9.8 ± 0.2 , 7.28 ± 0.1 , 6.48 ± 0.1 , 6.00 ± 0.1 , 5.81 ± 0.1 , 5.68 ± 0.1 , 5.40 ± 0.05 , 5.22 ± 0.05 , 5.12 ± 0.05 , 5.03 ± 0.05 , 4.88 ± 0.05 , 4.33 ± 0.05 , 4.22 ± 0.05 , 4.18 ± 0.05 , 4.08 ± 0.05 , 3.95 ± 0.05 , 3.46 ± 0.05 , 3.42 ± 0.05 .

The most intensive reflections in the X-ray diffraction diagram show the following interlattice plane intervals:

d in [Å]: 19.7 ± 0.3 , 10.11 ± 0.2 , 9.8 ± 0.2 , 7.28 ± 0.1 , 5.81 ± 0.05 , 5.68 ± 0.05 , 5.03 ± 0.05 , 4.88 ± 0.05 , 4.18 ± 0.05 , 4.08 ± 0.05 , 3.46 ± 0.05 .

A preferred method of checking the above-indicated average values of the interlattice plane intervals and intensities measured by experimentation from X-ray diffraction diagrams with a Guinier camera, for a given substance, consists in calculating these intervals and their intensities from the comprehensive single crystal structure determination. This structure determination yields cell constants and atom positions, which enable the X-ray diffraction diagram corresponding to the solid to be calculated by means of computer-aided calculation methods (programme CaRine Crystallography, Université de Compiègne, France). A comparison of these data, namely the interlattice plane intervals and intensities of the most important lines of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan, obtained from measurements with the Guinier camera and from calculating the single crystal data, is illustrated in Table 8.

Table 8

278

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	411
	Oficio	Nº 14 100
	Folios	013

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	

2º
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: 265-269 (radicado julio/16/08)
- 1.3. Prioridad: Febrero/04/2002, US, 60/354,199.
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 259 a 269.

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

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 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, se refiere a: una sal de calcio de valsartan tetrahidrato

Solicitud		(D1)
CO-04-086-386	WO0206253	
Reivindicación 1: Sal calcio de Valsartan caracterizada por: 1- Es un tetrahidrato. 2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 265,pg 118)	Folio 271-272, pg 9-10.	
Reivindicación 2: de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por: 1- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 265,pg 118) 2- Un espectro de ATR-IR con bandas (Folio 265,pg 118)	Folio 273-274, pg 7-8	
Reivindicación 3: Sal calcio de Valsartan caracterizada por: 1- Es un trihidrato. 2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 265,pg 118)	Folio 246 , pg 5, renglones 3,6. Folio 245 , pg 2, renglones 27.	
Reivindicación 4: de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizada por: 1- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 266,pg 119)	Folio 246 , pg 5, renglones 3,6. Folio 245 , pg 2, renglones 27.	
Reivindicación 5: de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizada por: 1- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 266,pg 119) 2- Un espectro de ATR-IR(Folio 266,pg 119).	Folio 246 , pg 5, renglones 3,6. Folio 245 , pg 2, renglones 27.	
Reivindicación 6: Sal calcio de Valsartan caracterizada por: 1- Es un monohidrato. 2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 266,pg 119)	Folio 246 , pg 5, renglones 3,6. Folio 245 , pg 2, renglones 27.	

282

7. **Conclusión:**

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0206253	1-8,10 y 12	Novedad y Nivel Inventivo

8. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

El solicitante allega un capitulo reivindicatorio modificado, el cual se acepta.

Tal como menciona el solicitante, en el folio 262 pagina 4, de la respuesta, la solicitud enseña sales de valsartan que tiene formas específicas como: trihidrato, monohidrato, pentahidrato y hexahidrato, entre otras, cuyos datos analíticos no son iguales a los reportados por dicha prioridad (WO0206253); pero esto no le confiere nivel inventivo a la solicitud, lo cual se demuestra en el análisis de patentabilidad realizado en el numeral 6.2.

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 07 NOV. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.2453	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---