



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-58277

54 TITULO

PERINDOPRIL

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 38'05

71 SOLICITANTE

CIPLA LIMITED

DOMICILIO

Mumbai India

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTA, D C ,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 05050277 00000000

Folios 83

Fecha (AMD) 2005-06-15 17:50:26

Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-06-05

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención
☐ Capítulo I

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre **CIPLA LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la India

Dirección 289 Bellasis Road
Mumbai Central
Mumbai 400 008
India
Domicilio Mumbai India

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____
Numero _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4 No 72-35
Teléfono 347 38 11
Fax 211 88 50
E-mail clientes@camyp.com
Domicilio Bogotá Colombia

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____
Numero **438 019 T P 31 929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1 Dharmaraj Ramachandra RAO
4/403 Garden Enclave Pokhran Road 2
Thane (Oeste) Mumbai-400 601
India

2 Rajendra Narayanrao KANKAN
A-3/5 NBD Society NSS Road
Ghatkopar (Oeste) Mumbai-400 084
India

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/GB2003/004981

Fecha 18 de noviembre de 2003

Publicación Internacional No WO 2004/046172 A1

Fecha 3 de Junio de 2004

6

Título (54)

PERINDOPRIL

7

Clasificación Internacional (51) C07K 5/062 , A61K38/05

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

18 de Noviembre de 2002

(31) Numero de Solicitud

0226885 2

9

Comprobante de pago No 05 - 41 102

Fecha 7 de Junio de 2005

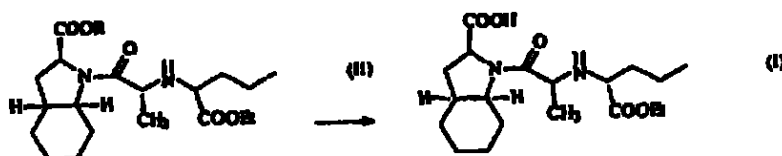
Anexos

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros : VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

N MBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No17/2005

LA SUSCRITA CONSEJERA ENCARGADA DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI INDIA
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

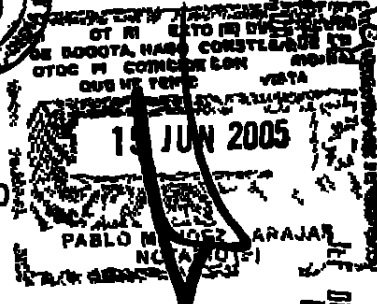
CERTIFICA

QUE EL SEÑOR SANKARA SUBBU OFICIAL REGIONAL (OI) DEL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA QUIEN
AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR AMAR LULLA DE LA EMPRESA
CIPLA LIMITED FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO EJERCI
EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA
CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO QUE LA
EMPRESA CIPLA LIMITED ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON
LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS
MISMAS SEGUN DECLARACION NOTARIADA ADJUNTA
DOMICILIADA MUMBAI INDIA QUE EL SEÑOR AMAR LULLA EN
SU CARÁCTER DE DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE LA
EMPRESA ARRIBA MENCIONADA ESTA FACULTADO PARA FIRMAR
EL PRESENTE DOCUMENTO

DADO EN NUEVA DELHI A LOS VEINTIDOS DIAS (22) DEL MES DE
MARZO DE DOS MIL CINCO (2005)


OLGA BUITRAGO
CONSEJERA ENCARGADA

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES US \$109 00
(Ciento nueve Dólares Americanos)



304516
OLGA BUITRAGO
CONSEJERA ENCARGADA
DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

3 Palam Marg First Floor Vasant Vihar New Delhi 110057 INDIA
Tel 91 11 51 66 21 03 51 66-21 05 Fax 91 11 51 66-21 04 51-66 21-08
e mail emcolin@bol.net.in

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N 72-35
BOGOTÁ, S COLOMBIA

Representación Ratificación y Poder con autenticación
notarial para patentes, modelos de utilidad y licencias

Representation Ratification and Power-of Attorney with
notarial authentication for patents, utility models and
licenses

REPRESENTACION RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION RATIFICATI N AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

CIPLA LIMITED

domiciliado (s) en/of 289 Bellasis Road

Mumbai Central Mumbai 400 008 India

por el presente ratificamos la Solicitud de Patente No
05 - 000 895 presentada por EMILIO FERRERO como agente
fci so ante La Superintendencia de Industria y
Comercio en Bogotá Colombia el 6 de Enero de 2005
or el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa. 31929-
GONZALO PERDOMO tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.
23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832 domiciliados en la Carrera
4a N° 72-35 Bogotá, Colombia, en bedecimiento lo dispuesto en el
parágraf lo del Artículo 543 del Cód go de Comercio, el primero
como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis
(uestros) representantes en todos los asunto de patentes con facultad
para recib notificaciones y nombrar apoderados judiciales
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
princ pal en caso de ausencia impedimento temporal definitivo de
aquél La misma regl se aplicará cuando el segundo representante
suplente haya de reemplazar al primero, o l tercero al segundo En
tales casos, el representant princ pal l primero, segundo suplente,
en su caso, ambos, declararán su intenc ón de no ejercer la
representación mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, por Notario otro Funcionario Público, o Cónsul de
Colombia, en l extranjero, y se tratare d impedimento, co el
nificado respectivo. S alg no de los nombrados faltare
defin tivamente, el siguiente tomará su lugar Cuando cesare la ausencia
o impedimento del representante principal, o de su primero segundo
suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación en su orden, uno
otros según l caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla,
cesando en ese momento el jercicio de la representación por l
primero, segundo o tercer suplente en su caso

hereby ratify the Patent Application No 05 - 000 895 filed
without Power of Attorney by EMILIO FERRERO before The
Superintendence of Industry and Commerce in Bogota
Colombia on January 6 2005 due compliance with the terms
of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby
appo t EMILIO FERRERO tpa. 31929 GONZALO PERDOMO tpa.
831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN
CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N 72 35 B gotá,
Colombia, the first as principal and the others as alternates, the order
of their appointment, as ou representatives for all patent matters w th
faculty to receive notifications and to appo t attorneys in and o t of
Court. The first alternate shall replace the principal in case f h
absence or of temporal or definitive imped ment. The same rul will
apply when the second alternate representative is to replace the first
one, or whe the third s to replace the first second alternates in thei
turn, or both of them second In such cases, the prin pal
representative, or the first second alternates in their turn, or both f
them, shall state their intenc ón de no ejercer la representación through
declaration given before a Notary Public in Colomb a, or before
Notary or another Public Official or a Consulate Consul abroad and
case f impediment. The alternate certificate shall suffice if any f
the appointees were to be absent. When the following alternate shall
take his place When the impediments of the pri pal
representative or f the first second alternate in their turn ceases, the
representation can be taken again in their sequence, by the principal, th
first or second alternate depending on case, and the mere fact or is
exercise will suffice. The exercise of the representation by the first,
second or thurd alternates in their turn shall end at such time

| No 8 85 9 | 1





Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) invención cuyo efecto autorizo (autorizamos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente lo siguiente: a) la obtención de patentes de invención y modelos de utilidad y traspaso, cambio de nombre domicilio cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de estos derechos b) oposiciones observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, la tutela, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir conciliar admitir los hechos del proceso, desistir cancelar recurrir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

CIPLA LIMITED se reserva el derecho de revocar el presente poder en cualquier momento y a su propia discreción

En caso de algún conflicto entre los términos que se mencionan en inglés y los de cualquier otro idioma, entonces aquellos términos del inglés prevalecerán

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) invention for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentions and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents and utility models and assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights, b) opposition or observations, administrative or Court cancellation of utility infringement, the action for writ mandamus, and general civil penal, and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel receive, resign, and ratify acts done by representatives without power of attorney

CIPLA LIMITED retains the right to revoke this power at any time at their own discretion.

If there is any conflict in the terms as stated in English with those of any other language, then the terms of the English language will survive.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

15 3 05

en/

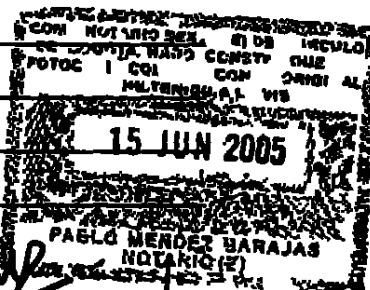
MUMBAI

por/by

MIR AMAR LULLA

Firma/Signature

*AL



ATTESTED

AUTHORISED SIGNATORY
INDIAN MERCHANTS CHAMBER
MUMBAI-INDIA

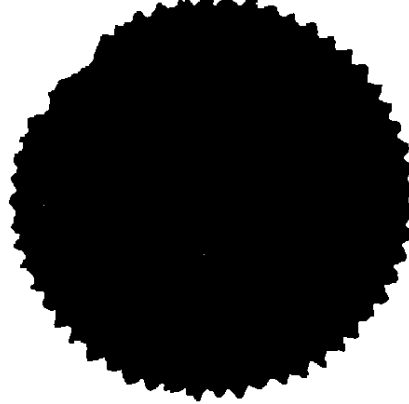
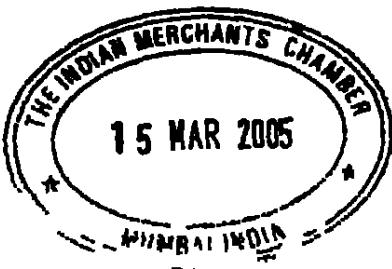
88591

No 88591

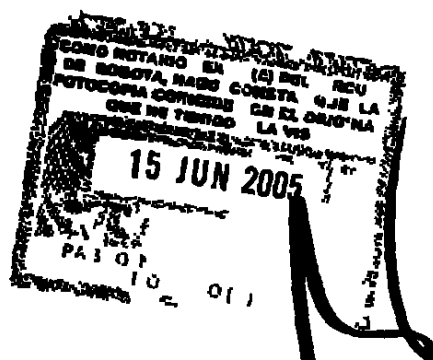
ATTESTED BY ME

S K SHETTY
15/03/2005

S K SHETTY B.A.L.L.M
ADVOCATE
NOTARY GOVT OF INDIA
8 Prakash Bostant Street,
Santacruz (W), Mumbai-400 054



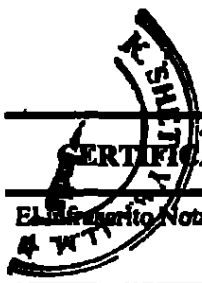
4th COVT OF INDIA



7 MAR 2005

(BANKARA SINGH)
नृपनाथ बाबुलाल (सी० ब०)
Sood Officer (SI)
सी पी वी अंतर
(C P V outior)
विदेश मन्त्रालय नई दिल्ली
Ministry of External Affairs
New Delhi.

46



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario Certifica Que la firma que antecede de

es auténtica, que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía **CIPLA LIMITED**

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

289 Bellasis Road

Mumbai Central Mumbai 400 008

India

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe
dado y firmado en

Ciudad

País

Hoy del mes de de 200

— NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL —

AUTENTICACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que ésta ejerce su objeto social y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1) (2) y (3)

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies That the preceding signature of

MR AMAR LULLA

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

JOINT MANAGING DIRECTOR
of the company **CIPLA LIMITED**

a company currently existing and organized under the laws of

INDIA

that the address is

289 Bellasis Road

Mumbai Central Mumbai 400 008

India

and that the signatory has the power to grant this document

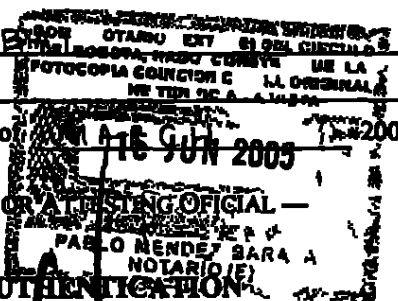
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents

Given and signed in

City **MUMBAI**

Country **INDIA**

This **15th** day of **JUN 2005**



AUTENTICACION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of Attorney (2) that it is in actual exercise of its company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3)



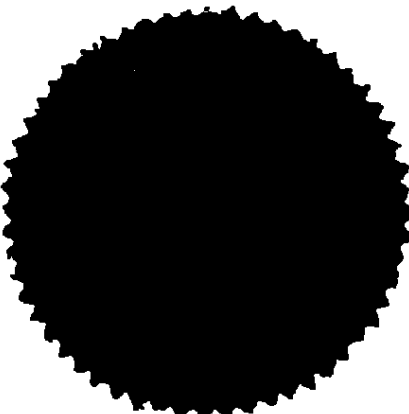
ATTESTED BY ME

Shetty

15/06/2005

S. K. SHETTY B.A.L.L.M
ADVOCATE
NOTARY GOVT OF INDIA
8 Prakash Bantani Street,
Santacruz (W), Mumbai -400 054

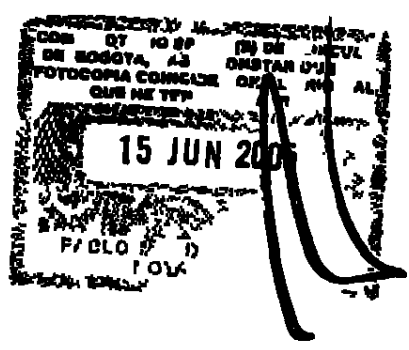
No 88501



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co si el poderdante es

7

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



TRADUCCIÓN FICIAL No 12 04/05 preparada por **María Elvira Martelo** Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

A continuación se traducen las legalizaciones de un documento de **REPRESENTACIÓN RATIFICACIÓN Y PODER** escrito en inglés y español por el cual **CIPLA LIMITED** sociedad domiciliada en 289 Bellasis Road Mumbai Central Mumbai 400 008 India ratifica la solicitud de patente No 05 000 895 presentada por **Emilio FERRERO** el 6 de enero de 2005 y otorga poder a **EMILIO FERRERO GONZALO PERDOMO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**

Dado y firmado el 15 de marzo de 2005

En Mumbai

Por Sr **AMAR LULLA** Firma ilegible

SELLOS

CERTIFICADO POR MÍ

(Firma ilegible) el 15 de marzo de 2005

S K SHETTY BA LL M ABOGADO NOTARIO DEL GOBIERNO DE INDIA

8 Prakash Bestant Street Santacruz (W) Mumbai 400 054

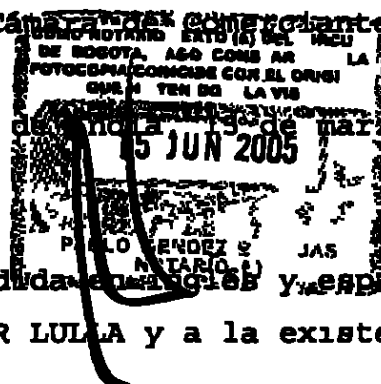
*

Estampillas de India por valor de 5 rupias

*

(Firma ilegible) Firmante autorizado **Cámara de Comerciantes de India Mumbai India**

Sello No 88591 Cámara de Comerciantes de India el 15 de marzo de 2005 Mumbai India



CERTIFICACIÓN NOTARIAL - SOCIEDAD - expedida en inglés y español referente a la firma y cargo del Sr **AMAR LULLA** y a la existencia legal de **CIPLA LIMITED**

Dado y firmado en Mumbai India el 15 de marzo de 2005

SELLOS

CERTIFICADO POR MÍ

(Firma ilegible) el 15 de marzo de 2005

S K SHETTY BA LL M ABOGADO NOTARIO DEL GOBIERNO DE INDIA

8 Prakash Bestant Street Santacruz (W) Mumbai 400 054

**

89

Estampillas de India por valor de 5 rupias

(Firma ilegible) Firmante autorizado Cámara de Comerciantes de India Mumbai India

Sello No 88591 Cámara de Comerciantes de India 15 de marzo de 2005 Mumbai India

**

Al dorso

No 38368 17 de marzo de 2005

La firma del Secretario Asistente / Subsecretario / Secretario de la Cámara de Comercio certificada

(Firma ilegible)

(SANKARA SUBBU)

Funcionario de Sección (OI)

Ministerio de Relaciones Exteriores Nueva Delhi

(En español) Certificación de la firma que antecede del cargo del Sr Amar Lulla y de la existencia legal del CIPLA LIMITED expedida por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi bajo el No 17/2005 con fecha 22 de marzo de 2005 Firmada por Olga Bula Consejera EFC

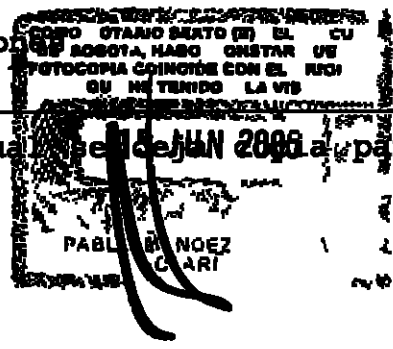
Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 344516 del 7 de abril de 2005 firmado por el Jefe de Legalización

Es traducción fiel y completa de la cual se deja para su confrontación

COLO 12092 841 001 4

WPC 12092 ID 10

ABR 13/05



Maria E Martelo
TRADUCCION No. 120405
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora Inteprete Oficial
Inglés Español Inglés
Res. No 2879 MI Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE SANTA FE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Maria Gloria Martelo
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL LL(S) EN ESTA NOTARIA
 SANT FE DE BOGOTA 15 ABR 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2005 BR 11 - 12 57
 LOS
 Jefe de LEGALIZACIONES
 BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
 AFUEROS EXTERIORES
 348827
 Maria Gloria Martelo
 Jefe de LEGALIZACIONES
 BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
 FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE DADO LA VISTA
 15 JUN 2005

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2004/046172 A1**

Descripción

Páginas 1 12 en el idioma original

Páginas 1 20 en español

Reivindicaciones Numero (s) 1 25

Figuras Número (s) 1/1

- 2 ☒ **Forma PCT/RO/101 PCT Request**
- 3 ☐ **Forma PCT/RO/106 Invitation to Correct Defects**
- 4 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 5 ☐ **Forma PCT/ISA/220 Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional O De La Declaración**
- 6 ☐ **Forma PCT/ISA/237 Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional**
- 7 ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document**
- 8 ☐ **Forma PCT/IB/306 Notification Of The Recoding Of A Change**
Descripción De Modificación
- 9 ☐ **Forma PCT/IB/308 Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices**
- 10 ☐ **Forma PCT/IB/332 Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election**
- 11 ☐ **Forma PCT/IPEA/401 PCT Demand**
- 12 ☐ **Forma PCT/IPEA/402 Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority**
- 13 ☐ **Forma PCT/IPEA/408 Written Opinion**
- 14 ☒ **Forma PCT/IPEA/416 Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report**
- 15 ☒ **Forma PCT/IPEA/409 Informe Del Examen Preliminar Internacional**
- 16 ☒ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional**
- 17 ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



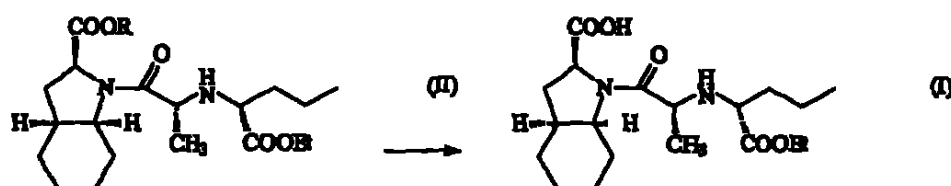
(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/046172 A1

- (51) International Patent Classification C07K 5/062 NBD Society NSS Road, Ghatkoper(West), Mumbai-400 084 (IN).
A61K 38/05 A61P 9/00
- (21) International Application Number- PCT/GB2003/004981
- (22) International Filing Date: 18 November 2003 (18.11.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data 0226885.2 18 November 2002 (18.11.2002) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US) CIPLA LTD. [IN/IN] 289 Bellans Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008 (IN).
- (71) Applicant (for MW only): WAIN, Christopher, Paul [GB/GB] A. A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (72) Inventor; and
- (73) Inventor/Applicants (for US only): RAO, Dharmaraj, Ramachandra [IN/IN] 4/405 Garden Enclave, Pokhran Road 2, Thane (West), Mumbai-400 601 Maharashtra (IN). KANKAN, Rajendra, Narayanasao [IN/IN] A-3/5,
- (74) Agents: WAIN Christopher, Paul et al. A.A. Thornton & Co 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (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, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional). ARIPO patent (BW, GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- Published.
— with international search report
- 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. PERINDOPRIL



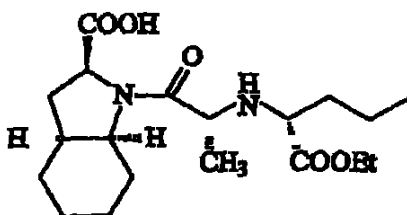
(57) Abstract. A pharmaceutically acceptable salt of perindopril of formula (I) is made from protected precursor compound of formula (II) wherein R represents carboxyl protecting group, which process comprises subjecting compound of formula (II) to deprotection of the carboxylic group COOR attached to the heterocyclic ring so as to yield the corresponding free acid, which deprotection is carried out in the presence of base which forms pharmaceutically acceptable salt with said free acid formed by said deprotection

PERINDOPRIL

This invention relates to a process for preparing a pharmaceutically acceptable salt of perindopril, and a novel polymorphic form thereof.

Perindopril is the international non-proprietary name of (2S,3aS,7aS)-1-[2-[(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]-octahydroindole-2-carboxylic acid. Perindopril is known to have therapeutic application as an angiotensin - converting enzyme (ACE) inhibitor. ACE is a peptidyl dipeptidase which catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II, as well as causing the degradation of bradykinin. Angiotensin II is a vasoconstrictor which also stimulates aldosterone secretion by the adrenal cortex. Inhibition of ACE has, therefore, been shown to have therapeutic utility in patients suffering from disease states such as hypertension and congestive heart failure. In addition, it has been discovered that ACE inhibitors are useful in treating cognitive disorders.

Perindopril has the following structural formula (I)



(I)

Perindopril is described in US patent no 4508729. Preparative processes described in this US patent are carried out in an alcoholic medium, and in the presence of a neutral dehydrating agent and an organic or inorganic cyanoborohydride. Deprotection processes can be carried out where necessary for example with reference to hydrolysis and/or hydrogenolysis.

US patent no 4914214 describes a process for the preparation of perindopril and its t-butylamine salt. The process comprises condensation of a protected ester of (2S,3aS,7aS)-2-carboxy-octahydroindole with the (S,S) diastereoisomer of N-[(S)-1-carboethoxybutyl]-(S)-

13
X3

amine, followed by deprotection employing charcoal containing 5% palladium and water. Tertiary-butylamine is then added to yield the t-butylamine salt of perindopril.

PCT patent application WO 01/87835 describes a novel crystalline form, namely α crystalline form, of the t-butylamine salt of perindopril, processes of preparing the same and pharmaceutical formulations containing the same.

PCT patent application WO 01/87836 describes a novel crystalline form, namely β crystalline form, of the t-butylamine salt of perindopril, processes of preparing the same and pharmaceutical formulations containing the same.

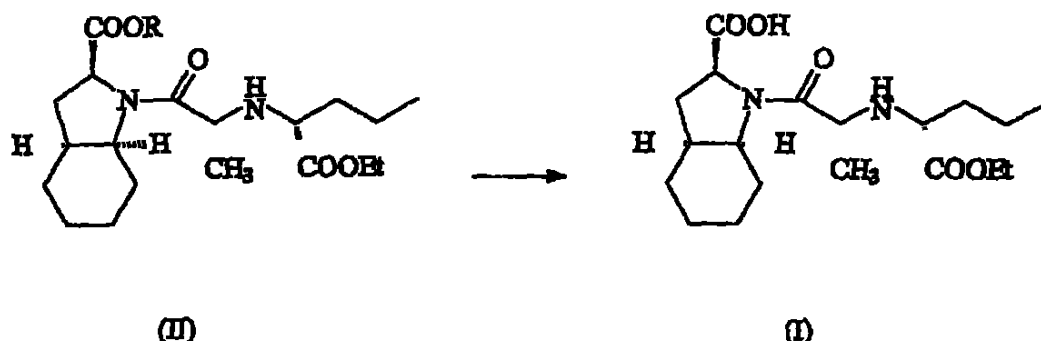
PCT patent application WO 01/87835 describes a novel crystalline form, namely γ crystalline form, of the t-butylamine salt of perindopril, processes of preparing the same and pharmaceutical formulations containing the same.

PCT patent application WO 01/58868 describes a process of preparing perindopril or pharmaceutically acceptable salts thereof, which process provides perindopril, or a salt thereof, with improved purity. More particularly the level of known impurities associated with perindopril or a salt thereof, prepared according to PCT patent application WO 01/58868, is described as being less than 0.2 or 0.1% by weight. Intermediate process steps are carried out in the presence of 1-hydroxybenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide and optionally triethylamine, and at a temperature in the range of 20 to 77°C, followed by deprotection and where required salt conversion.

Prior art processes for the preparation of perindopril, or pharmaceutically acceptable salts thereof, have generally tended to be time-consuming and have often resulted in undesirable associated impurities, such as diketopiperazine analogues. There is, therefore, a need for an improved process for preparing perindopril, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which alleviates the above mentioned problems.

We have now developed a process for preparing a pharmaceutically acceptable salt of perindopril, which is advantageous in terms of a faster reaction time compared to known processes for the preparation of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril, and also in obviating the production of undesirable impurities so as to achieve a highly pure product.

In accordance with one aspect of the present invention, there is provided a process for preparing a pharmaceutically acceptable salt of perindopril of formula (I) from a protected precursor compound of formula (II)



wherein R represents a carboxyl protecting group, which process comprises subjecting a compound of formula (II) to deprotection of the carboxylic group COOR attached to the heterocyclic ring so as to yield the corresponding free acid, which deprotection is carried out in the presence of a base which forms a pharmaceutically acceptable salt with said free acid formed by said deprotection.

Typically R can represent any suitable carboxyl protecting group that can be selectively removed by a process according to the present invention. Preferably R can represent optionally substituted alkyl, especially optionally substituted benzyl. R can, therefore, typically represent unsubstituted benzyl, alternatively substituted benzyl can be employed, such as 4-halo substituted, or 4-C₁₋₄alkoxy substituted benzyl especially 4-Cl benzyl, or 4-methoxy benzyl.

Suitably deprotection as employed in a process according to the present invention can comprise hydrogenolysis in the presence of a noble metal catalyst, preferably palladium-on-charcoal.

The process of the present invention is advantageous in achieving a highly pure product. A pharmaceutically acceptable salt of perindopril prepared by a process according to the present invention is preferably more than about 99% w/w pure, and more preferably more than about 99.5% w/w pure. The purity of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril prepared by a process according to the present invention can be further enhanced by an optional crystallisation step in a suitable solvent, such as ethyl acetate, isopropanol or the like, so as to obtain a pharmaceutically acceptable salt of perindopril which is preferably about 99.8% w/w pure.

Preferably the base employed in the process of the present invention is selected so as to form a pharmaceutically acceptable salt with the free acid formed by the deprotection as indicated above, whereby it is possible to obtain a pharmaceutically acceptable salt of perindopril directly from such a reaction work-up. In a particularly preferred embodiment according to the present invention the base comprises t-butylamine and as such a preferred process according to the present invention can provide a highly pure t-butylamine salt of perindopril directly from the reaction process.

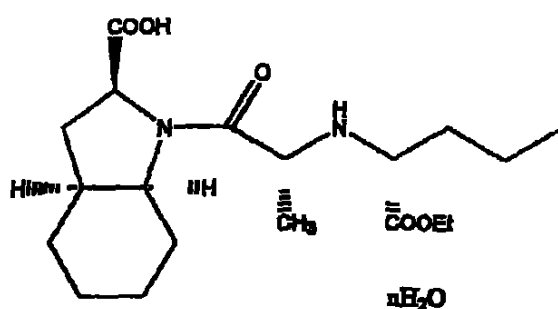
According to the above preferred embodiment of the present invention, there is provided a process for preparing perindopril t-butylamine (which is well known to those of skill in the art as being perindopril erbumine) from a protected precursor compound of formula (II) substantially as hereinafter described (preferably a benzyl protected precursor compound of formula (II) where R represents benzyl), which process comprises subjecting a compound of formula (II) to deprotection (preferably hydrogenolysis in the presence of a noble metal catalyst such as palladium-on-charcoal) of the carboxylic group COOR attached to the heterocyclic ring so as to yield the corresponding free acid, which deprotection is carried out in the presence of t-butylamine so as to form the t-butylamine salt of perindopril.

Suitably a precursor compound of formula (II) is initially dissolved in an alkanol solvent, such as isopropanol or the like, followed by addition of the base thereto. This is further followed by the deprotection of the carboxylic group COOR, suitably by the addition of palladium-on-charcoal and hydrogenation for several hours. The alkanol solvent is suitably concentrated under vacuum and replaced by a water immiscible solvent, such as ethyl acetate or the like. The resulting solids can then be cooled and filtered to yield a pharmaceutically acceptable salt of perindopril.

The process according to the present invention substantially as hereinafter described may further comprises hydrating a pharmaceutically acceptable salt of perindopril obtained by the process so as to yield a pharmaceutically acceptable salt of hydrated perindopril of formula (Ia)

16
X=

5-



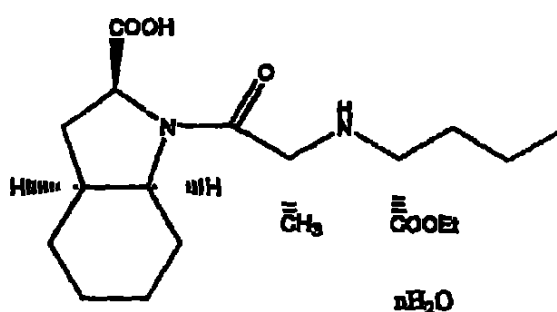
(Ia)

wherein n is an integer of 1 to 5 or a reciprocal of integers 2 to 5 Hydration can be by way of the addition of water or by drying in air

Preferably n is 1 whereby a pharmaceutically acceptable salt of perindopril monohydrate is formed by a process according to the present invention.

The present invention also provides a process for preparing a monohydrate of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril, which process comprises hydrating a pharmaceutically acceptable salt of perindopril so as to yield said monohydrate. Hydration can be by way of the addition of water or by drying in air and preferably perindopril *t*-butylamine is hydrated to yield perindopril *t*-butylamine monohydrate.

The present invention further provides a pharmaceutically acceptable salt of perindopril optionally in hydrated form, prepared by a process substantially as hereinbefore described. In particular a pharmaceutically acceptable salt of hydrated perindopril of formula (Ia) is provided



(Ia)

wherein n is an integer of 1 to 5 or a reciprocal of integers 2 to 5. Preferably n is 1. A preferred pharmaceutically acceptable salt of hydrated perindopril of formula (Ia) is the *t*-butylamine salt. In a particularly preferred embodiment, the present invention provides perindopril *t*-butylamine (or *tert*-butylamine) monohydrate.

The present invention also provides perindopril *t*-butylamine monohydrate having an X-ray diffractogram, or substantially the same X-ray diffractogram, as set out in Figure 1. More particularly perindopril *t*-butylamine monohydrate according to the present invention can be characterised as having an X-ray powder diffraction pattern with characteristic peaks (2θ): 9.5504, 14.8600, 15.7486, 16.5400, 20.0400, 21.0499, 22.0600, 24.1744, 26.3300 and 27.1600.

Further characterising data for perindopril *t*-butylamine monohydrate according to the present invention as obtained by X-ray diffraction is shown in following Table 1.

Table 1

Peak No.	2θ (deg)	d (Å)	I/I	FWHM (deg)	Intensity (Counts)	Integrated I (Counts)
1	8.6400	10.22611	10	0.57600	151	6899
2	9.5504	9.25324	73	0.50470	1090	28204
3	10.5940	8.34394	5	0.97200	79	4071
4	13.6000	6.50569	6	0.42860	91	2112
5	14.1400	6.25844	14	0.47120	215	5210
6	14.8600	5.95678	22	0.59000	332	10293
7	15.7486	5.62262	75	0.14270	1111	49244
8	16.5400	5.35533	30	0.72500	450	15749
9	17.5400	5.05220	16	0.67120	231	9128
10	18.6100	4.76406	17	0.56000	249	7981
11	20.0400	4.42722	31	0.51660	458	13471
12	21.0499	4.21704	100	0.90700	1488	63860
13	22.0600	4.02618	50	0.59480	747	23998
14	23.1600	3.83738	17	0.71720	253	12014

15	24 1744	3 67860	47	0 50030	705	17912
16	24 8000	3 58721	5	0.26000	73	1463
17	26 3300	3 38213	31	0 94000	468	19402
18	27 1600	3 28062	20	0 68500	292	9230
19	28 4444	3 13534	15	0.96890	223	11023
20	30 8000	2.90071	7	0 59340	99	3196
21	31 8000	2 81173	9	0 65600	130	4356
22	32 5600	2 74782	11	0 61340	163	4411
23	33.2400	2 69314	6	0 75000	95	3116
24	34 1800	2 62120	4	0 64000	61	2155
25	35 4728	2.52857	7	0 85430	104	4353
26	36 8838	2.43502	6	0 61900	93	2985
27	38 7340	2 32285	4	0 50800	55	1432

Perindopril as provided by the present invention has therapeutic utility as an ACE inhibitor

In addition, the present invention further provides a method of inhibiting ACE in a patient in need thereof comprising administering to said patient an effective ACE inhibitory amount of perindopril (preferably perindopril t-butylamine monohydrate) as provided according to the present invention.

The present invention also provides use of perindopril as provided according to the present invention (preferably perindopril t-butylamine monohydrate) in the manufacture of a medicament for inhibiting ACE.

A patient can be in need of treatment to inhibit ACE, for example when the patient is suffering from hypertension, chronic congestive heart failure, or the like. Inhibition of ACE reduces levels of angiotensin II and thus inhibits the vasopressor hypertensive and hyperaldosteronemic effects caused thereby. Inhibition of ACE would also potentiate endogenous levels of bradykinin. An effective ACE inhibitory amount of perindopril as provided according to the present invention is that amount which is effective in inhibiting ACE in a patient in need thereof which results, for example, in a hypotensive effect.

In effecting treatment of a patient, perindopril as provided according to the present invention can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable

in effective amounts, including oral and parenteral routes. For example, perindopril as provided according to the present invention can be administered orally subcutaneously intramuscularly intravenously transdermally intranasally rectally and the like. Oral administration is generally preferred. One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the disease state to be treated and the stage of the disease.

Perindopril as provided according to the present invention can be administered in the form of pharmaceutical compositions or medicaments which are prepared by combining the perindopril according to the present invention with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients therefor the proportion and nature of which are determined by the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice.

In another embodiment, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective ACE inhibitory amount of perindopril as provided according to the present invention (preferably perindopril *t*-butylamine monohydrate), together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients therefor.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant that the carrier diluent or excipient must be compatible with perindopril as provided according to the present invention, and not be deleterious to a recipient thereof.

The pharmaceutical compositions or medicaments are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier diluent or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material, which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers, diluents or excipients are well known in the art. Pharmaceutical compositions according to the present invention may be adapted for oral or parenteral use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules suppositories, solutions, suspensions or the like.

The pharmaceutical compositions may be administered orally for example, with an inert diluent or with an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, a monohydrate according to the present invention may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, capsules, elixirs, suspensions, syrups and the like.

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain one or more of the following adjuvants binders, such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin, excipients

such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginate acid, corn starch and the like lubricants, such as magnesium stearate; glidants, such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents, such as sucrose or saccharin. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar shellac, or other enteric coating agents. A syrup may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

For the purpose of parenteral administration perindopril as provided according to the present invention may be incorporated into a solution or suspension. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants, sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben, antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite, chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid, and buffers such as acetates, citrates or phosphates. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

The present invention will now be further illustrated by the following Figure and Examples, which do not limit the scope of the invention in any way

Figure 1 X-ray diffraction pattern of perindopril erbumine monohydrate according to the present invention. The sample was analysed using a Shimadzu-6000 x-ray diffractometer. The source used was K_{α} monochromatic radiation of Cu having wavelength of 1.5406 Å. The Divergent Slit used was 1°. The Receiving Slit was 0.30mm. The Scintillation counter was used as the detector with the range being from 3° to 40° (2θ) with a scan speed of 2° per minute.

Example 1

The benzyl ester of (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-(ethoxycarbonyl)-(S)-butylamino]-(S)-propionyl]}-octahydroindole-2-carboxylic acid, namely benzyl perindopril (10gms) was dissolved in isopropanol (100ml). To the clear solution, t-butylamine (2.5gms) and 10% w/w

palladium on charcoal (2gms) was added. The reaction mixture was hydrogenated at a pressure of 1kg/cm^2 for 2 hours.

The reaction mass was filtered to remove the catalyst. The solvent was concentrated under vacuum and isopropanol was replaced by simultaneous addition of ethyl acetate. The solids obtained were cooled to 0EC and filtered to obtain perindopril erbumine (7.8gms)

Example 2

Perindopril erbumine (10gms) was suspended in acetone (80ml). To this was added water (0.4ml) and the contents heated to dissolve the solids and cooled to ambient. The resulting slurry was filtered to obtain perindopril erbumine monohydrate (9.4gms).

Example 3

Perindopril erbumine (20gms) was suspended in ethyl acetate (300ml). To this was added water (1.5ml) and the contents heated to dissolve the solids and cooled to 10EC. The resulting slurry was filtered to obtain perindopril erbumine monohydrate (17gms).

Example 4

Perindopril erbumine (5gms) was suspended in acetonitrile (75ml). To this was added water (0.4ml) and the contents heated to dissolve the solids and cooled to 0EC. The resulting slurry was filtered to obtain perindopril erbumine monohydrate (2.9gms).

Example 5

Perindopril erbumine (20gms) was suspended in ethyl acetate (300ml). The contents were heated to dissolve the solids and cooled to 10EC. The resulting slurry was filtered and dried in air having a relative humidity of at least 75% to give perindopril erbumine monohydrate (17gms)

Example 6

Preparation of perindopril erbumine monohydrate

Raw Materials :-

- | | |
|----------------------------------|----------|
| 1 Perindopril erbumine anhydrous | = 10 gm. |
| 2 Isopropyl alcohol | = 70 ml. |

- 3 Water - 2 ml
4 Ethyl acetate - 85 ml

Procedure

- 1 Charge 10 gm of perindopril erbumine (anhydrous) in round bottom flask. Add 70 ml isopropyl alcohol. Stir for ½ hr (around 95% product dissolved).
- 2 Add 2 ml of water. Stir for 15 min (clear solution obtained).
- 3 Stir reaction mass at 38-40 C for 2 hrs.
- 4 Distill out isopropyl alcohol completely under vacuum (below 600 mm) below 40 C. (Gel type material observed.)
- 5 Charge 30 ml ethyl acetate. Stir for 15 min below 40°C (clear solution observed). Distill under vacuum below 40 C (semi-solid observed).
- 6 Charge 40 ml ethyl acetate at 36-38 C. Stir for 15 min (free solid observed).
- 7 Stir 1 hr at room temperature (25-30 C). (Free crystalline solid observed.)
- 8 Cool to 10 C. Stir for 2 hrs.
- 9 Filter solid and wash with 15 ml ethyl acetate. Suck dry for 2 hrs.
- 10 Dry under vacuum below 40°C for 12 hrs.

Water Content = 3.2-3.8%

M.P. = 145-150 C.

Example 7

The following tablets were prepared.

(a) Formulation I.

Ingredients	Strengths		
	2 mg	4 mg	8 mg
Perindopril Erbumine Monohydrate	2 mg	4 mg	8 mg
Maize starch	5 mg	10 mg	20 mg
Lactose anhydrous	12.5 mg	25.0 mg	100.0 mg
Microcrystalline cellulose	25.10 mg	50.20 mg	100.40 mg

12-

Magnesium stearate	0.4	0.8	1.6
Total weight	45.0 mg	90.0 mg	180.0 mg

Procedure: Sift the above ingredients through respective sieves. Mix the ingredients in a suitable blender. Compress the tablets in the suitable toolings.

(b) Formulation II

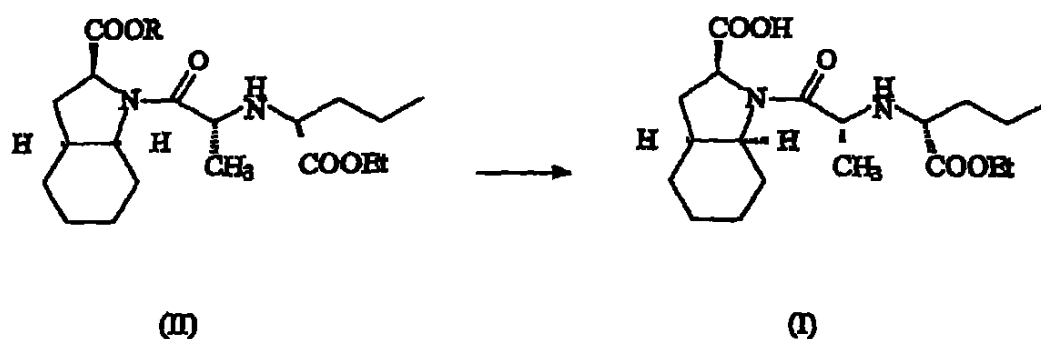
	Strengths		
	2 mg	4 mg	8 mg
Ingredients			
Perindopril Erbumine Monohydrate	2 mg	4 mg	8 mg
Maze starch	10 mg	10 mg	10 mg
Lactose anhydrous	25 mg	25.0 mg	25.0 mg
Microcrystalline cellulose	52.2 mg	49.20 mg	45.20 mg
Yellow oxide of Iron		1.0	
Red oxide of Iron			1.0
Hydrogenated castor oil	0.8 mg	0.8 mg	0.8 mg
Total weight	90.0 mg	90.0 mg	90.0 mg

Procedure.

- 1) Dissolve Perindopril Erbumine Monohydrate in ethanol
- 2) Granulate the above ingredients except hydrogenated castor oil with the above solution. Dry the granules and size.
- 3) Lubricate with hydrogenated castor oil in suitable blender. Compress the granules in the suitable tooling.

CLAIMS

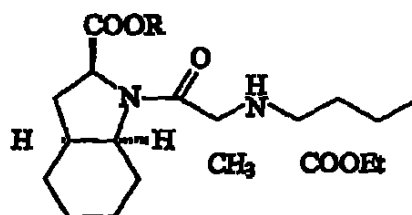
- 1 A process for preparing a pharmaceutically acceptable salt of perindopril of formula (I) from a protected precursor compound of formula (II)



wherein R represents a carboxyl protecting group, which process comprises subjecting a compound of formula (II) to deprotection of the carboxylic group COOR attached to the heterocyclic ring so as to yield the corresponding free acid, which deprotection is carried out in the presence of a base which forms a pharmaceutically acceptable salt with said free acid formed by said deprotection.

- 2 A process according to claim 1 wherein R represents optionally substituted aralkyl.
- 3 A process according to claim 2, wherein R represents unsubstituted benzyl.
- 4 A process according to claim 2, wherein R represents 4-halo substituted, or 4-C₁ alkoxy substituted benzyl
- 5 A process according to claim 4 wherein R represents 4-Cl benzyl, or 4-methoxy benzyl.

- 6 A process according to any of claims 1 to 5 wherein deprotection comprises hydrogenolysis in the presence of a noble metal catalyst.
- 7 A process according to claim 6, wherein the noble metal catalyst comprises palladium-on-charcoal
- 8 A process according to any of claims 1 to 7 wherein said base comprises *t*-butylamine.
- 9 A process for preparing perindopril *t*-butylamine from a protected precursor compound of formula (II)



(II)

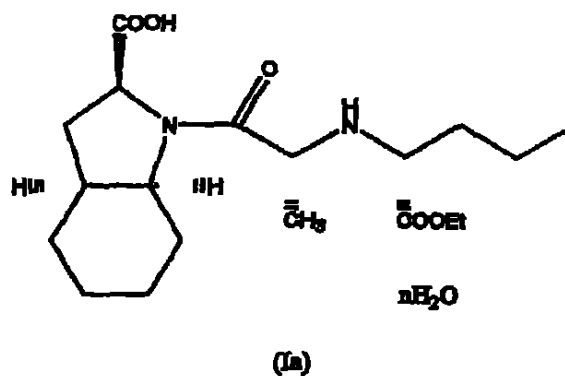
wherein R represents a carboxyl protecting group, which process comprises subjecting a compound of formula (II) to deprotection of the carboxylic group COOR attached to the heterocyclic ring so as to yield the corresponding free acid, which deprotection is carried out in the presence of *t*-butylamine so as to form the *t*-butylamine salt of perindopril.

- 10 A process according to claim 9 wherein R represents unsubstituted benzyl.
- 11 A process according to claim 9 or 10 wherein deprotection comprises hydrogenolysis in the presence of palladium-on-charcoal.

26
28

15

12 A process according to any of claims 1 to 11 which further comprises hydrating a pharmaceutically acceptable salt of perindopril obtained by said process so as to yield a pharmaceutically acceptable salt of hydrated perindopril of formula (Ia)



wherein n is an integer of 1 to 5 or a reciprocal of integers 2 to 5

13 A process according to claim 12, wherein n is 1

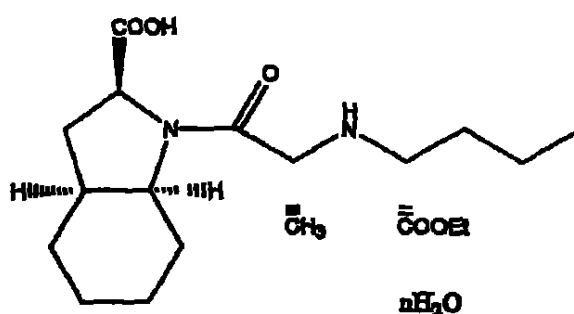
14 A process for preparing a monohydrate of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril, which process comprises hydrating a pharmaceutically acceptable salt of perindopril so as to yield said monohydrate

15 A process according to any of claims 12 to 14 wherein perindopril *t*-butylamine is hydrated to yield perindopril *t*-butylamine monohydrate.

16 A pharmaceutically acceptable salt of perindopril optionally in hydrated form, prepared by a process according to any of claims 1 to 15

17 A pharmaceutically acceptable salt of hydrated perindopril of formula (Ia)

16-



(1a)

wherein n is an integer of 1 to 5 or a reciprocal of integers 2 to 5

18 A pharmaceutically acceptable salt according to claim 17 where n is 1

19 A pharmaceutically acceptable salt according to claim 17 or 18, which is the t-butylamine salt.

20 Perindopril t-butylamine monohydrate.

21 Perindopril t-butylamine monohydrate having an X ray diffractogram, or substantially the same X-ray diffractogram, as set out in Figure 1

22 Perindopril t-butylamine monohydrate characterised as having an X ray powder diffraction pattern with characteristic peaks (2θ): 9 5504 14 8600 15 7486 16 5400 20 0400 21 0499 22 0600 24 1744 26 3300 and 27 1600

23 A pharmaceutical composition comprising an effective ACE inhibitory amount of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril according to any of claims 16 to 22, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers diluents or excipients therefor

24 Use of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril according to any of claims 16 to 22, in the manufacture of a medicament for inhibiting ACE.

25 A method of inhibiting ACE in a patient in need thereof comprising administering to said patient an effective ACE inhibitory amount of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril according to any of claims 16 to 22

2

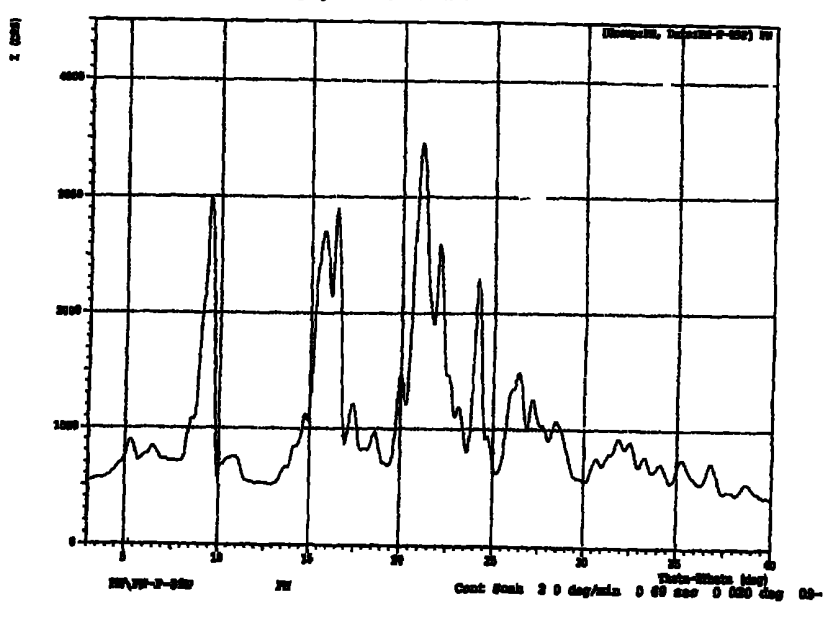
W/O 2004/045172

1/1

PCT/GB2003/004971

1/1

Richardson ZHD-6000 CuKa(1 54060 A) 40 kV 30 mA Slits: SS 1.00 deg, SS 1.00 deg, SS:0.30 mm
Theta-Theta(deg) Company X-RAY DIFFRACTION



PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) CPW/20933

Box No. I TITLE OF INVENTION	
PERINDOPRIL	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for 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.)	
Cipla Ltd 289 Bellasis Road Mumbai Central Mumbai 400 008 India	Telephone No. Facsimile No. Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality IN	State (that is, country) of residence: IN
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 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.)	
RAO Dharmaraj Ramachandra 4/403 Garden Enclave Pokhran Road 2 Thane (West) Mumbai-400 601 Maharashtra INDIA	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 IN	State (that is, country) of residence: IN
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 legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
WAIN Christopher Paul A A Thornton & Co 235 High Holborn London WC1V 7LE	Telephone No. +44 1604 638242 Facsimile No. +44 1604 638164 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 special address to which correspondence should be sent.	

31

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 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.) KANKAN Rajendra Narayanrao A-3/5 NBD Society NSS Road Ghatkopar (West) Mumbai-400 084 Maharashtra INDIA		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 IN	State (that is, country) of residence: IN	
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 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.) WAIN Christopher Paul A A Thornton & Co 235 High Holborn London WC1V 7LE		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 GB	State (that is, country) of residence: GB	
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 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 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 N 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) inventions 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 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, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, 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, TR Turkey and any other State which is Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ 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 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 | ☐ MW Malawi | ☐ 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:

☐	☐	☐
☐	☐	☐

Precursory 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.)

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 special continuation boxes are 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 III

Mr C P Wain is applicant for Malawi (MW) only

(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 IV

Further agents of A A Thornton & Co 235 High Holborn, London WC1V 7LE, United Kingdom, who have been appointed to act on behalf of the applicants before the competent International Authorities are

CRAWFORD Andrew Birkby
LERWILL, John
GOODENOUGH Nigel
CURTIS Philip Anthony
BUTCHER, Ian James,
GILL, Ian Stephen
HEDGES Martin Nicholas.

(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.

34

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application, country	regional application, regional Office	international application, receiving Office
item (1) 18/11/2002	0226885 2	GB		
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 / EP

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)

16/09/2003

RS 110108GB

EPO(GB)

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

35

Box No. IX CHECK LIST- LANGUAGE OF FILING

This international application contains.	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)	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form.	1 ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) 8	2 ☒ original separate power of attorney	1
description (excluding sequence listing part) 12	3 ☐ original general power of attorney	
claims 5	4 ☒ copy of general power of attorney reference number, if any	1
abstract 1	5 ☐ statement explaining lack of signature	
drawings 1	6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	
Sub-total number of sheets 25	7 ☐ translation of international application into (language)	
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)	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
Total number of sheets 25	9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))	(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	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	
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)	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).

WAIN Christopher Paul

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application.	2. Drawings ☐ received. ☐ not received.
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application.	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inta Application No
PC1/55 03/04981

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/062 A61K38/05 A61P9/00

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 C07K A61K A61P

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

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

EPO-Internal PAJ WPI Data CHEM ABS Data EMBASE BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 914 214 A (BALIARDA JEAN ET AL) 3 April 1990 (1990-04-03) cited in the application	14-25
Y	column 6 claims 1-5 example 30	1-13
X	VINCENT M ET AL Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme TETRAHEDRON ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS AMSTERDAM NL vol 23 no 16 1982 pages 1677-1680 XP002155080 ISSN 0040-4020	14-25
Y	the whole document	1-13
	— -/-	

☒ 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 doubt 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 persons skilled in the art
- A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2004

Date of mailing of the international search report

17/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5816 Patentkan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Schmidt Harald

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PC1/WD 03/04981

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VINCENT M ET AL SYNTHESIS AND ACE INHIBITORY ACTIVITY OF THE STEREOISOMERS OF PERINDOPRIL (S 9490) AND PERINDOPRILATE (S 9780) DRUG DESIGN AND DISCOVERY HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS GMBH XX vol 9 no 1 1992 pages 11-28 XP000885876 ISSN 1055-9612	14-25
Y	page 18	1-13
X	EP 0 049 658 A (ADIR) 14 April 1982 (1982-04-14)	14-25
Y	page 12 line 31 -page 13 line 12 claims 1-11 example 2 table 1	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol 2000 no 22 9 March 2001 (2001-03-09) & JP 2001 122780 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD) 8 May 2001 (2001-05-08) abstract	
A	WO 01 83439 A (GINOT YVES MICHEL ADIR (FR) COQUEREL GERARD (FR) PFEIFFER BRUNO) 8 November 2001 (2001-11-08) the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB 03/04981

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
Although claim 25 is directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
3. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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:

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter Application No

PC1/bb 03/04981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4914214 A	03-04-1990	FR 2620709 A1	24-03-1989
		AT 59047 T	15-12-1990
		AU 2236288 A	23-03-1989
		CA 1336348 C	18-07-1995
		CA 1338015 C	30-01-1996
		DE 3861275 D1	24-01-1991
		DK 515188 A	18-03-1989
		EP 0308341 A1	22-03-1989
		GR 3001539 T3	23-11-1992
		IE 61453 B1	02-11-1994
		JP 1110696 A	27-04-1989
		JP 1831914 C	29-03-1994
		JP 5043717 B	02-07-1993
		NZ 226224 A	26-09-1990
		OA 8915 A	31-10-1989
		PT 88527 A B	01-10-1988
		ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 0049658 A	14-04-1982	FR 2491469 A1	09-04-1982
		FR 2503155 A2	08-10-1982
		AT 7910 T	15-06-1984
		AU 542611 B2	28-02-1985
		AU 7594981 A	08-04-1982
		CA 1341196 C	06-03-2001
		DD 201783 A5	10-08-1983
		DE 3164201 D1	19-07-1984
		DK 434381 A B	03-04-1982
		EG 15361 A	30-04-1987
		EP 0049658 A1	14-04-1982
		ES 8305723 A1	16-07-1983
		FI 813034 A B	03-04-1982
		GR 75016 A1	12-07-1984
		HU 185147 B	28-12-1984
		IE 51821 B1	01-04-1987
		IL 63940 A	30-06-1985
		JP 1032239 B	29-06-1989
		JP 1712706 C	27-11-1992
		JP 57091974 A	08-06-1982
		KR 8601875 B1	24-10-1986
		LT 2504 R3	15-02-1994
		LU 88262 A9	03-02-1994
		LV 5484 A3	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985
		NO 813339 A B	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A B	01-11-1981
		SU 1153827 A3	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A1	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982

40
70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor

Application No.

PCT/GB 03/04981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2001122780	A	08-05-2001	NONE
WO 0183439	A	08-11-2001	FR 2811318 A1 11-01-2002
		AT 249435 T 15-09-2003	
		AU 7642001 A 12-11-2001	
		BG 107534 A 31-12-2003	
		BR 0112211 A 06-05-2003	
		CA 2415447 A1 08-11-2001	
		CN 1440386 T 03-09-2003	
		CZ 20030358 A3 14-05-2003	
		DE 60100761 D1 16-10-2003	
		DK 1296948 T3 05-01-2004	
		EP 1296948 A2 02-04-2003	
		WO 0183439 A2 08-11-2001	
		HR 20030078 A1 30-04-2003	
		HU 0102814 A2 28-02-2002	
		JP 2003531890 T 28-10-2003	
		NO 20030051 A 06-01-2003	
		PL 348491 A1 14-01-2002	
		SI 1296948 T1 31-12-2003	
		SK 1502003 A3 03-06-2003	
		US 2003158121 A1 21-08-2003	

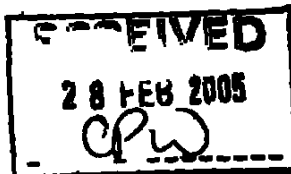
PATENT COOPERATION TREATY

41
X

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

A A THORNTON & CO
235 High Holborn
London WC1V 7LE
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

21 02 2005

Applicant's or agent's file reference
CPW/20933

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB 03/04981

International filing date (day/month/year)
18 11 2003

Priority date (day/month/year)
18 11 2002

Applicant
CIPLA LTD et al

- 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 P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas
Tel +31 70 340 2040 Tlx 31 661 epo nl
Fax +31 70 340 3016

Authorized Officer

Bröcker Tazelaar G

Tel +31 70 340-2103



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CPW/20833	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/GB 03/04981	International filing date (day/month/year) 18 11.2003	Priority date (day/month/year) 18 11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07K5.082		
Applicant CIPLA LTD et al		
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 6 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 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)(i) 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 26 05 2004	Date of completion of this report 21 02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel. +31 70 340 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 3016	Authorized Officer Schmidt Harald Telephone No. +31 70 340-4023 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/GB 03/04981

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 12 as originally filed

Claims Numbers

1 25 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 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

44
7/8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/GB 03/04981**

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

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 25 as to IA
because
 - ☒ the said international application or the said claims Nos 25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet
 - ☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos
- 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

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability- citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	16-25
inventive step (IS)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	16-25
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-24
	No	Claims	

2 Citations and explanations

45
25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/GB 03/04981**

see separate sheet

46
~~26~~

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No PCT/GB 03/04981

EXAMINATION REPORT SEPARATE SHEET

✓

Re Item III

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

Claim 25 relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document.

D1 US 4914214

Novelty

The document D1 discloses a process for the preparation of perindopril and its t butylamine salt wherein ethyl acetate and perindopril are mixed with t butylamine (see esp. column 9 Stage 3D)

Although it is not explicitly mentioned in D1 it has to be assumed that said perindopril t butylamine is at least partially (mono)hydrated since example 5 of the current specification teaches that suspension of perindopril t butylamine in ethyl acetate leads to its monohydrate form

Furthermore the subject matter of claim 16 encompasses a pharmaceutically acceptable salt of perindopril in its non hydrated form

It is also mentioned that perindopril and its t butylamine salt inhibit ACE and may be used as pharmaceuticals (see column 1)

Therefore subject matter of claims 16 to 25 does not meet the requirements of Article 33(2) PCT

47
82

Inventive step

The document D1 is considered to represent the closest prior art for the subject matter of claims 1 to 15 and discloses a process for the preparation of perindopril t-butylamine from a protected precursor wherein the deprotection step is followed by addition of t butylamine to yield the t butylamine salt of perindopril

The subject matter of claims 1 to 15 of the present application differs in that the deprotection is carried out in the presence of a base preferably t-butylamine without first deprotecting the carboxylic group of the heterocyclic ring and thereby forming a pharmaceutically acceptable salt of perindopril

The problem to be solved may therefore be considered as the provision of an improved process for the preparation of a pharmaceutically acceptable salt of perindopril such as perindopril t butylamine

The solution resides in that the deprotection is carried out in the presence of a base which forms the pharmaceutically acceptable salt

Such a solution is not obvious to the skilled person since it cannot be expected without inventive skill that the process of claims 1 to 15 results in a reduction of undesirable impurities such as diketopiperazine analogues

Hence the subject matter of claims 1 to 15 fulfils the requirements of Article 33(3) PCT

Industrial applicability

The subject-matter of claims 1 to 24 meets the criteria of Article 33(4) PCT

For the assessment of the present claim 25 on the question whether it is industrially applicable no unified criteria exist in the PCT Contracting States The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims The EPO for example does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow however claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment

Traducción

48
X

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente solicitante CPW/20833	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No PCTGB03/04981	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 18.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18.11.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) clasificación nacional IPC C07K 5/062		
Solicitante CIPLA LTD et al		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36

2 Este INFORME consta de una total de 6 hojas incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS esto es documentos de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas

3 Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación del informe 26.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 21.02.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 München T +49 89 2399-0 Txc 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4485	Funcionario Autorizado Schmidt Harald Teléfono No

49
X9

I Base del informe

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17))*

La descripción páginas

1 12 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones números

1 25 como se presentaron originalmente

Los dibujos hojas

1/1 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al lenguaje todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1 (b))
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada ha sido entregada
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado

- 4 ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción páginas _____
☐ las reivindicaciones Nos _____
☐ los dibujos página _____

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70 2(c)) **

Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe

32

III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad nivel inventivo (que no sea obvia) o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos 25 como en IA

Porque

- ☐ la solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos 25 se relacionan con los siguientes objetos los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*)

Ver hoja separada

- ☐ la descripción las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*)

- ☐ la descripción o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos _____

2 No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares

- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares

V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad el nivel inventivo y la aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 15	SI
	Reivindicaciones	16-25	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 15	SI
	Reivindicaciones	16-25	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 24	SI
	Reivindicaciones		NO

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

Ver hoja separada

51
92

Continuación Ítem III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel Inventivo y aplicabilidad Industrial

La reivindicación 25 se relaciona con un objeto que es considerado por esta Autoridad como que se encuentra cubierto por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34 (4)(a)(i) PCT)

Continuación ítem V

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad el nivel Inventivo y la aplicación Industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Se hace referencia al siguiente documento

D1 US 4914214

Novedad

El documento D1 revela un proceso para la preparación de perindopril y su sal de L-t-butamina en donde se mezcla acetato de etilo y perindopril con la L-t-butamina (ver descripción columna 9 paso 3D)

A pesar de que no se menciona explícitamente en D1 debe asumirse que dicho perindopril de L-t-butalina está por lo menos parcialmente (mono)hidratada debido a que el ejemplo 5 de la presente descripción enseña que la suspensión de perindopril de L-t-butalina en acetato de etilo produce su forma monohidratada

Además el objeto de la reivindicación 16 abarca una sal farmacéuticamente aceptable del perindopril y su forma no hidratada

También se menciona que el perindopril y su sal de L-t-butamina inhibe la ECA y puede ser utilizada como fármaco (ver columna 1)

52
53

Por lo tanto el objeto de las reivindicaciones 16 a 25 no cumple con los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT

Nivel Inventivo

El documento D1 se considera que representa el arte previo más cercano para el objeto de las reivindicaciones 1 a 15 y revela un proceso para la preparación de perindopril de t butamina desde un precursor protegido en donde el paso de la desprotección es seguido por la adición de t butilamina para producir la sal de t butilamina de perindopril

El objeto de las reivindicaciones 1 a 5 de la presente solicitud difiere en que la desprotección se lleva a cabo en la presencia de una base preferiblemente t butilamina sin desproteger primero el grupo carboxílico del anillo heterocíclico y por lo tanto formando una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril

El problema a resolver puede entonces considerarse como el de proporcionar un proceso mejorado para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril tal como el perindopril de t-butalina

La solución se basa en que la desprotección se lleva a cabo en la presencia de una base que forma la sal farmacéuticamente aceptable

Dicha solución no es obvia para una persona versada debido a que no puede esperarse sin la habilidad inventiva que el producto de las reivindicaciones 1 a 15 resulte en una reducción de impurezas indeseadas tales como los análogos de dicetopiperazina

De esta forma el objeto de las reivindicaciones 1 a 15 cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT

Aplicabilidad Industrial

El objeto de las reivindicaciones 1 a 24 cumple con los criterios de acuerdo con el Artículo 33(4) del PCT Para la determinación de la pregunta de si la presente reivindicación 25 es aplicable industrialmente no existe un criterio unificado entre los países contratantes del PCT LA

53
37

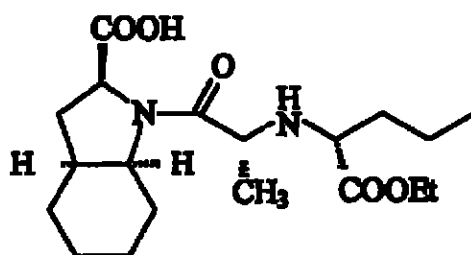
patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente el objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones dirigidas a un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PERINDOPRIL

Esta invención se relaciona con un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril y una forma polimórfica de este

El perindopril es el nombre internacional no propietario de ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-{2-[1-(etoxycarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil}-octahidroindol-2-carboxílico. El perindopril es conocido por tener aplicación terapéutica como una angiotensina-que convierte el inhibidor (ACE) enzima. El ACE es una dipeptidasa peptidilo que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, así como también origina la degradación de bradiquinina. La angiotensina II es un vaso constrictor que también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición del ACE por lo tanto ha sido mostrada por tener utilidad terapéutica en pacientes que sufren de estados de enfermedad tales como hipertensión y falla congestiva cardíaca. Adicionalmente se ha descubierto que los inhibidores de ACE son útiles en el tratamiento de desórdenes cognitivos.

El perindopril tiene la siguiente fórmula estructural (I)



(I)

El perindopril se describe en la patente US No 4508729 Los procesos preparativos descritos en esta patente estadounidense son llevados a cabo en un medio alcohólico y en la presencia de un agente de deshidratación y un cianoborohidruro orgánico o inorgánico Los procesos de desprotección pueden ser llevados a cabo cuando es necesario por ejemplo con referencia a la hidrólisis y/o hidrogenólisis

La patente US No 4914214 describe un proceso para la preparación de perindopril y su sal de t-butilamina El proceso comprende la condensación de un éster protegido de (2S 3aS 7aS)-2-carboxiperhidroindol con el diastereoisómero (S S) de N-[(S)-1-carbetoxibutyl]-(S)-alanina seguido por desprotección que emplea carbón que contiene 5% de paladio y agua La butilamina terciaria es luego agregada para producir la sal t-butilamina de perindopril

La solicitud de patente PCT WO 01/87835 describe una forma cristalina novedosa a saber la forma α cristalina de la sal t-butilamina de perindopril los procesos de preparar la misma y las formulaciones farmacéuticas que la contienen

La solicitud de patente PCT WO 01/87836 describe una forma cristalina novedosa a saber $\exists$ forma cristalina de la sal de t-butilamina de perindopril procesos para preparar la misma y formulaciones farmacéuticas que la contienen

La solicitud de patente PCT WO 01/87835 describe una forma cristalina novedosa a saber la forma y cristalina de la sal de t-butilamina de perindopril procesos para preparar la misma y formulaciones farmacéuticas que la contienen

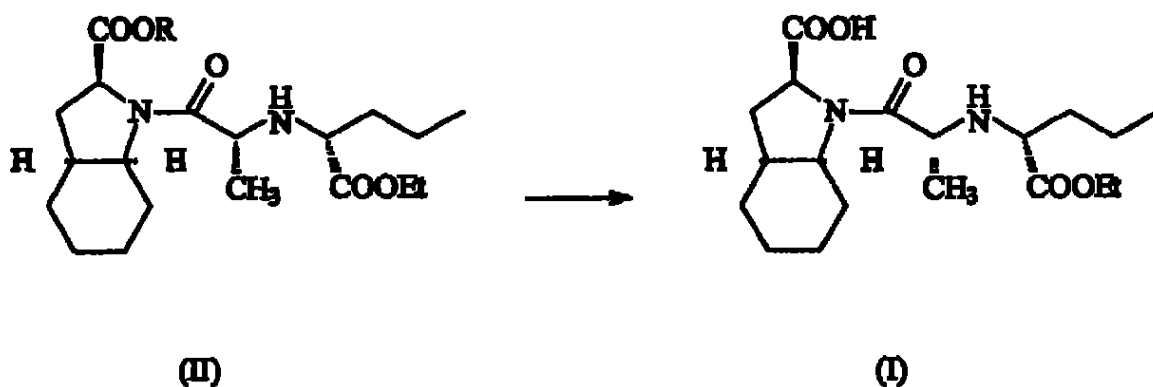
La solicitud de patente PCT WO 01/58868 describe un proceso para preparar perindopril o sales farmacéuticamente aceptables de ésta tal proceso proporciona perindopril o una sal de éste con pureza mejorada Más particularmente el nivel de impurezas conocido asociado con el perindopril o una sal de éste preparado de acuerdo con la solicitud de patente PCT WO 01/58868 se despiden siendo menor de 0.2 o 0.1% en peso Las etapas de procesos intermedios son llevados a cabo en la presencia de 1-hidroxibenzotriazol diciclohexilcarbodiimida y opcionalmente trietilamina y a una temperatura en el rango de 20 a 77°C seguido por desprotección y cuando se requiere conversión de sal

Los procesos de la técnica anterior para la preparación de perindopril o sales farmacéuticamente aceptables de éste tienen tendencia generalmente a consumir tiempo y tienen a menudo resultados indeseables asociados con impurezas tales como

análogos de dicitopipreazina Existe por lo tanto una necesidad para un proceso mejorado para preparar perindopril o sales farmacéuticamente aceptables de éste que alivie los problemas mencionados anteriormente

Hemos desarrollado ahora un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril que es ventajosa en términos de un tiempo de reacción más rápido comparado con los procesos conocidos para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril y también en obviar la producción de impurezas indeseables de tal forma que alcance un producto de alta pureza

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se suministra un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I) a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II)



En donde R representa un grupo protector carboxilo cuyo proceso comprende someter un compuesto de fórmula (II) a desprotección del grupo carboxilo COOR adherido al anillo heterocíclico de tal

forma que produzca el correspondiente ácido libre cuya desprotección se lleva a cabo en la presencia de una base que forma una sal farmacéuticamente aceptable con dicho ácido libre formado mediante dicha desprotección

Típicamente R puede representar cualquier grupo protector carboxilo adecuado que pueda ser removido selectivamente mediante un proceso de acuerdo con la presente invención Preferiblemente R puede representar opcionalmente alquilo sustituido especialmente opcionalmente benzilo sustituido R puede por lo tanto típicamente representar benzilo no sustituido alternativamente benzilo sustituido puede ser empleado tal como 4-halo sustituido o benzilo 4-C₁₋₄alcoxí sustituido especialmente benzilo 4-Cl o benzilo 4-metoxí

En forma adecuada la desprotección como se empleó en un proceso de acuerdo con la presente invención puede comprender hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal preferiblemente paladio sobre carbono

El proceso de la presente invención es ventajoso en alcanzar un producto de alta pureza Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril preparada mediante un proceso de acuerdo con la presente invención es preferiblemente más del 99% puro p/p y más preferiblemente más de cerca de 99.5% de pureza p/p La pureza de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril preparada mediante un proceso de acuerdo con la presente invención puede ser además mejorada mediante una etapa de cristalización opcional

en un solvente adecuado tal como acetato de etilo isopropanol o similar de tal forma que se obtiene una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril que es preferiblemente cerca de 99.8% pura p/p

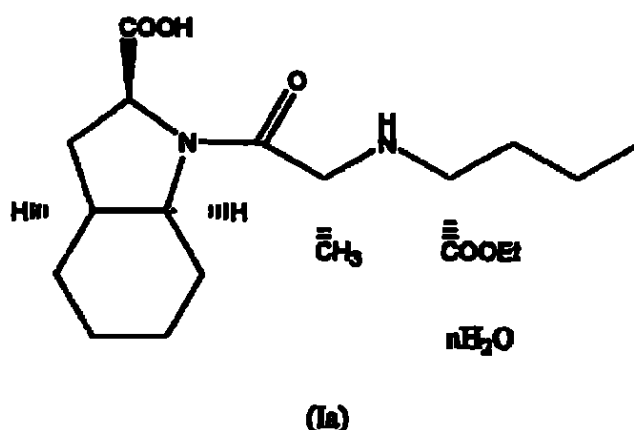
Preferiblemente la base empleada en el proceso de la presente invención se selecciona así para formar una sal farmacéuticamente aceptable con el ácido libre formado mediante la desprotección como se indicó anteriormente por lo que es posible obtener una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril directamente de tal un trabajo de reacción. En una modalidad particularmente preferida de acuerdo con la presente invención la base comprende t-butilamina y como tal un proceso preferido de acuerdo con la presente invención puede suministrar una sal de t-butilamina altamente pura de perindopril directamente del proceso de reacción.

De acuerdo con la anterior modalidad preferida de la presente invención se suministra un proceso para preparar t-butilamina perindopril (que es bien conocida por aquellos expertos en la técnica como erbumina perindopril) a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II) sustancialmente como se describe anteriormente (preferiblemente un compuesto precursor protegido de benzilo de fórmula (II) en donde R representa benzilo) cuyo proceso comprende someter un compuesto de fórmula (II) a desprotección (preferiblemente hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble tal como paladio sobre carbono) del grupo carboxílico COOR adherido al anillo

heterocíclico para producir el correspondiente ácido libre cuya desprotección se lleva a cabo en la presencia de t-butilamina para formar la sal de t-butilamina de perindopril

En forma adecuada un compuesto precursor de fórmula (II) es disuelto inicialmente en un solvente alcohólico tal como isopropanol o similar seguido por la adición de la base de éste. Esto es seguido además por la desprotección del grupo carboxílico COOR adecuado para la adición de paladio sobre carbono e hidrogenación durante varias horas. El solvente alcohólico se concentra en forma adecuada bajo vacío y se reemplaza por un solvente inmiscible en agua tal como acetato de etilo o similar. Los sólidos resultantes pueden ser luego enfriados y filtrados para producir una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril.

El proceso de acuerdo con la presente invención sustancialmente como se describió anteriormente puede además comprender hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril obtenida mediante el proceso para producir una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratado de la fórmula (Ia).

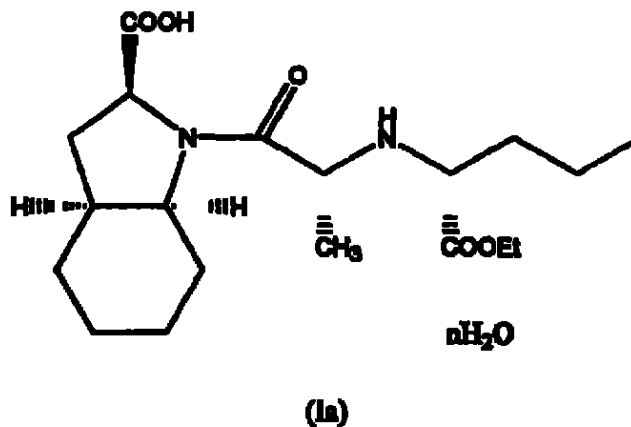


En donde n es un entero de 1 a 5 o un recíproco de enteros de 2 a 5 La hidratación puede ser por vía de adición de agua o por secado al aire

Preferiblemente n es 1 por lo cual una sal farmacéuticamente aceptable de monohidrato de perindopril se forma mediante un proceso de acuerdo con la presente invención

La presente invención también suministra un proceso para preparar un monohidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril cuyo proceso comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril para producir dicho monohidrato La hidratación puede ser por vía de adición de agua o por secado al aire y preferiblemente el t-butilamina perindopril se hidrata para producir monohidrato de t-butilamina perindopril

La presente invención además suministra una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril opcionalmente en forma hidratada preparada por un proceso sustancialmente como se describió anteriormente En particular una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratada de la fórmula (Ia) se suministra



En donde n es un entero de 1 a 5 o un recíproco de enteros de 2 a 5 Preferiblemente n es 1 Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de perindopril hidratado de fórmula (Ia) es la sal t-butilamina En una modalidad particularmente preferida de la presente invención suministra monohidrato (o erbumina) de t-butilamina perindopril

La presente invención también suministra monohidrato de t-butilamina perindopril que tiene un difractograma de rayos X o sustancialmente el mismo difractograma de rayos X como se establece en la figura 1 más particularmente el monohidrato de t-butilamina perindopril de acuerdo con la presente invención puede ser caracterizado por tener un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos característicos (2θ) 9 5504 14 8600 15 7486 16 5400 20 0400 21 0499 22 0600 24 1744 26 3300 y 27 1600

Datos característicos adicionales para el monohidrato de t-butilamina perindopril de acuerdo con la presente invención como se obtuvo mediante la difracción de rayos X se muestra en la siguiente tabla 1

63
8/2Tabla 1

Pico No	2 θ (grad)	d (Å)	I/II	FWHM (grad)	Intensidad (conteos)	Integrado I (Conteos)
1	8 6400	10 22611	10	0 57600	151	6899
2	9 5504	9 25324	73	0 50470	1090	28204
3	10 5940	8 34394	5	0 97200	79	4071
4	13 6000	6 50569	6	0 42860	91	2112
5	14 1400	6 25844	14	0 47120	215	5210
6	14 8600	5 95678	22	0 59000	332	10293
7	15 7486	5 62262	75	0 14270	1111	49244
8	16 5400	5 35533	30	0 72500	450	15749
9	17 5400	5 05220	16	0 67120	231	9128
10	18 6100	4 76406	17	0 56000	249	7981
11	20 0400	4 42722	31	0 51660	458	13471
12	21 0499	4 21704	100	0 90700	1488	63860
13	22 0600	4 02618	50	0 59480	747	23998
14	23 1600	3 83738	17	0 71720	253	12014
15	24 1744	3 67860	47	0 50030	705	17912
16	24 8000	3 58721	5	0 26000	73	1463
17	26 3300	3 38213	31	0 94000	468	19402
18	27 1600	3 28062	20	0 68500	292	9230
19	28 4444	3 13534	15	0 96890	223	11023
20	30 8000	2 90071	7	0 59340	99	3196
21	31 8000	2 81173	9	0 65600	130	4356

22	32 5600	2 74782	11	0 61340	163	4411
23	33 2400	2 69314	6	0 75000	95	3116
24	34 1800	2 62120	4	0 64000	61	2155
25	35 4728	2 52857	7	0 85430	104	4353
26	36 8838	2 43502	6	0 61900	93	2985
27	38 7340	2 32285	4	0 50800	93	1432

El perindopril como se suministra por la presente invención tiene utilidad terapéutica como un inhibidor de ACE

Adicionalmente la presente invención suministra además un método para inhibidor ACE en un paciente en necesidad de éste que comprende administrar a dicho paciente una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de perindopril (preferiblemente monohidrato de t-butilamina perindopril) como se suministra de acuerdo con la presente invención

La presente invención también suministra el uso de perindopril como se proporciona de acuerdo con la presente invención (preferiblemente monohidrato de t-butilamina perindopril) en la fabricación de un medicamento para inhibir ACE

Un paciente puede estar en la necesidad de tratamiento para inhibir ACE por ejemplo cuando el paciente sufre de hipertensión falla cardiaca congestiva crónica o similares La inhibición de ACE reduce los niveles de angiotensina II y así inhibe el vasopresor y los efectos hipertensivos e

hiperaldosteronémicos originados por éstos La inhibición del ACE también puede potenciar los niveles endógenos de bradiquinina Una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención es aquella cantidad que es efectiva en la inhibición de ACE en un paciente en necesidad de éste que resulta por ejemplo en un efecto hipotensivo

En el tratamiento efectivo de un paciente el perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención puede ser administrado en cualquier forma o modo lo cual hace el compuesto biodisponible en cantidades efectivas que incluyen rutas oral y parenteral Por ejemplo el perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención puede ser administrado oralmente subcutáneamente intramuscularmente intravenosamente transdérmicamente intranasalmente rectalmente y similar La administración oral es preferida generalmente Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede fácilmente seleccionar la forma apropiada y modo de administración dependiendo del estado de la enfermedad a ser tratada y la etapa de la enfermedad

El perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención puede ser administrado en la forma de composiciones farmacéuticas o medicamentos que son preparados al combinar el perindopril de acuerdo con la presente invención con portadores farmacéuticamente aceptables diluyentes o excipientes de éste la proporción y naturaleza de los cuales se determina mediante la

ruta escogida de administración y la práctica farmacéutica estándar

En otra modalidad la presente invención suministra composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención (preferiblemente monohidrato de t-butilamina perindopril) junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables diluyentes o excipientes de éste

Por "farmacéuticamente aceptable" se significa que el portador diluyente o excipiente debe ser compatible con perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención y no ser deletéreo a un recipiente de éste

Las composiciones farmacéuticas o medicamentos son preparadas en una forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El portador diluyente o excipiente puede ser un sólido, semisólido o material líquido que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Portadores adecuados, diluyentes o excipientes son bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser adaptadas para uso oral o parenteral y pueden ser administradas al paciente en la forma de tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador

67
88

comestible Ellos pueden ser incluidos en cápsulas de gelatina o comprimidos en tabletas Para el propósito de administración oral terapéutica un monohidrato de acuerdo con la presente invención puede ser incorporado con los excipientes y utilizado en la forma de tabletas cápsulas elixires suspensiones jarabes y similares

Las tabletas píldoras cápsulas y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes ligadores tales como celulosa microcristalina goma tragacanto o gelatina excipientes tales como almidón o lactosa agentes de desintegración tales como ácido algínico almidón de maíz y similares lubricantes tales como estearato de magnesio glidantes tales como dióxido de silicón coloidal y agentes endulzantes tales como sucrosa o sacarina Cuando la forma unitaria de dosis es una cápsula esta puede contener en adición a los materiales del tipo anterior un portador líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso Otras formas de dosis unitaria pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis por ejemplo recubrimientos Así las tabletas o píldoras pueden estar cubiertas con azúcar goma laca u otros agentes de recubrimiento entérico Un jarabe puede contener en adición al ingrediente activo sucrosa como un agente endulzante y ciertos preservativos Los materiales usados en la preparación de éstas varias composiciones puede ser farmacéuticamente pura y no tóxica en las cantidades utilizadas

68
89

Para el propósito de administración parenteral el perindopril como se suministra de acuerdo con la presente invención puede ser incorporado dentro de una solución o suspensión. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites mezclados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacteriales como alcohol benzilo o metil parabeno, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido diaminotetraacético etileno y amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos. La preparación parenteral puede ser incluida en ampollas, jeringas desechables o múltiples vías de dosis hechas de vidrio o plástico.

La presente invención será además ilustrada mediante la siguiente figura y ejemplos que no limitan el alcance de la invención en forma alguna.

La figura 1 patrón de difracción de rayos X de monohidrato de erbumina perindopril de acuerdo con la presente invención. La muestra fue analizada utilizando un difractómetro de rayos X Shimadzu 6000. La fuente utilizada fue radiación monocromática K_{α} de Cu que tiene longitud de onda de 1.5406 Å. La rejilla divergente utilizada fue 1. La rejilla receptora fue 0.30 mm. El contador de cintillación fue utilizado como el detector con el

rango de 3 a 40 (20) con una velocidad de exploración de 2 por minuto

Ejemplo 1

El éster de benzilo de ácido (2S 3aS 7aS)-1-[2-[1-(etoxycarbonil)-(S)-butilamino]-(S)-propionil]-octahidroindol-2-carboxílico a saber perindopril benzilo (10 gms) fue disuelto en isopropanol (100 ml) A la solución clara t-butilamina (2.5 gms) y 10% de paladio sobre carbono p/p (2 gms) se agregó La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 1 kg/cm² durante dos horas

La masa de reacción se filtró para remover el catalizador El solvente fue concentrado bajo vacío y el isopropanol fue reemplazado por adición simultánea de etilacetato Los sólidos obtenidos fueron enfriados a 0°C y filtrados para obtener perindopril erbumina (7.8 gms)

Ejemplo 2

Erbúmina perindopril (10 gms) fue suspendida en acetona (80 ml) A esta se agregó agua (0.4 ml) y los contenidos calentados para disolver los sólidos y enfriados a temperatura ambiente La lechada resultante se filtró para obtener monohidrato de erbumina perindopril (9.4 gms)

Ejemplo 3

Erbúmina de perindopril (20 gms) se suspendió en acetato de etilo (300 ml) a ésta se agregó agua (1.5 ml) y los contenidos calentados para disolver los sólidos y enfriados a 10°C. La lechada resultante se filtró para obtener monohidrato de erbúmina de perindopril (17 gms).

Ejemplo 4

Erbúmina de perindopril (5 gms) se suspendió en acetonitrilo (75 ml) a ésta se agregó agua (0.4 ml) y los contenidos calentados para disolver los sólidos y enfriados a 0°C. La lechada resultante se filtró para obtener monohidrato de erbúmina de perindopril (2.9 gms).

Ejemplo 5

Erbúmina de perindopril (20 gms) se suspendió en acetato de etilo (300 ml) los contenidos se calentaron para disolver los sólidos y enfriados a 10°C. La lechada resultante se filtró y se secó al aire teniendo una humedad relativa de al menos 75% para dar monohidrato de erbúmina de perindopril (17 gms).

Ejemplo 6

Preparación de monohidrato de erbúmina de perindopril

Materias Primas

71
72

- | | | |
|---|---------------------------------|---------|
| 1 | erbúmina de perindopril anhidra | = 10 gm |
| 2 | alcohol isopropilo | = 70 ml |
| 3 | agua | = 2 ml |
| 4 | acetato de etilo | = 85 ml |

Procedimiento

- 1 Cargar 10 gm de erbúmina de perindopril (anhidra) en un frasco de fondo redondo Agregar 70 ml de alcohol isopropilo Agitar durante $\frac{1}{2}$ hr (cerca de 95% de producto disuelto)
- 2 Agregar 2 ml de agua Agitar durante 15 min (solución clara obtenida)
- 3 Agitar la masa de reacción a 38-40 C durante 2 hrs
- 4 Destilar el alcohol isopropilo completamente bajo vacío (por debajo de 600 mm) por debajo de 40 C (material tipo gel observado)
- 5 Cargar 30 ml de acetato de etilo Agitar durante 15 min por debajo de 40 C (solución clara observada) destilar bajo vacío por debajo de 40 C (semisólido observado)
- 6 Cargar 40 ml de acetato de etilo a 36-38 C agitar durante 15 min (sólido libre observado)
- 7 Agitar 1 hr a temperatura ambiente (25-30 C) (sólido cristalino libre observado)
- 8 Enfriar a 10 C agitar durante 2 hrs
- 9 El sólido filtrado y lavado con 15 ml de acetato de etilo Secar durante 2 horas

72
3

10 Secar bajo vacío por debajo de 40 C durante 12 horas

Contenido de agua = 3 2 - 3 8%
P F = 145-150 C

Ejemplo 7

Se prepararon las siguientes tabletas

(a) Formulación I

	Cantidades		
	2 mg	4 mg	8 mg
Ingredientes			
Monohidrato de erbumina de perindopril	2 mg	4 mg	8 mg
Almidón de maíz	5 mg	10 mg	20 mg
Lactosa anhidra	12 5 mg	25 0 mg	100 0 mg
Celulosa microscristalina	25 10 mg	50 20 mg	100 40 mg
Estearato de magnesio	0 4	0 8	1 6
Peso total	45 0 mg	90 0 mg	180 0 mg

Procedimiento cernir los ingredientes anteriores a través de los
tamices respectivos Mezclar los ingredientes en un mezclador
adecuado Comprimir la tabletas en las máquinas adecuadas

(b) Formulación II

73
24

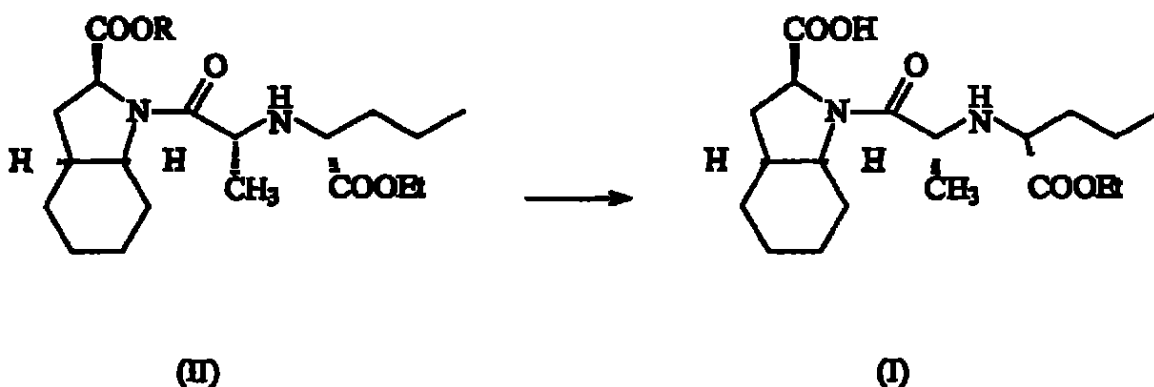
	Cantidades		
	2 mg	4 mg	8 mg
Ingredientes			
Monohidrato de erbúmina de perindopril	2 mg	4 mg	8 mg
Almidón de maíz	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa anhidra	25 mg	25 0 mg	25 0 mg
Celulosa microscristalina	52 2 mg	49 20 mg	45 20 mg
Óxido amarillo de hierro	-	1 0	-
Óxido rojo de hierro	-	-	1 0
Aceite de castor hidrogenado	0 8 mg	0 8 mg	0 8 mg
Peso total	90 0 mg	90 0 mg	90 0 mg

Procedimiento

- 1) Disolver el monohidrato de erbúmina de perindopril en etanol
- 2) Granula los anteriores ingredientes excepto el aceite de castor hidrogenado con la anterior solución
- 3) Secar los gránulos y da tamaño Lubricar con aceite de castor hidrogenado con un mezclador adecuado Comprime los gránulos en la máquina adecuada

REIVINDICACIONES

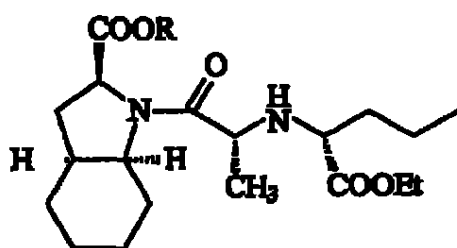
- 1 Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de fórmula (I) a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II)



En donde R representa un grupo protector carboxilo cuyo proceso comprende someter un compuesto de fórmula (II) a desprotección del grupo carboxílico COOR adherido al anillo heterocíclico de tal forma que produzca el correspondiente ácido libre cuya desprotección se lleva a cabo en la presencia de una base que forma una sal farmacéuticamente aceptable con dicho ácido libre formado mediante dicha desprotección

- 2 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R representa aralquilo opcionalmente sustituido
- 3 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R representa benzilo no sustituido

- 4 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R representa 4-halo sustituido o benzilo 4-C₁ alcoxí sustituido
- 5 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde R representa benzilo 4-Cl o benzilo 4-metoxí
- 6 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la desprotección comprende hidrogenólisis en la presencia de un catalizador de metal noble
- 7 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el catalizador de metal noble comprende paladio sobre carbono
- 8 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde dicha base comprende t-butilamina
- 9 Un proceso para preparar t-butilamina perindopril a partir de un compuesto precursor protegido de fórmula (II)



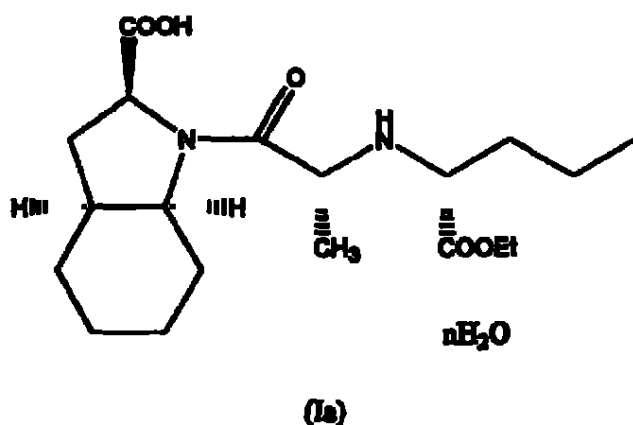
(II)

En donde R representa un grupo protector carboxilo cuyo proceso comprende someter un compuesto de fórmula (II) a desprotección del grupo carboxílico COOR adherido al anillo heterocíclico para producir el correspondiente ácido libre cuya desprotección se lleva a cabo en la presencia de t-butilamina para formar la sal de t-butilamina de perindopril

10 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R representa benzilo no sustituido

11 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 en donde la desprotección comprende hidrogenólisis en la presencia de paladio sobre carbono

12 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que además comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril obtenida mediante dicho proceso para producir una sal farmacéuticamente adecuada de perindopril hidratado de fórmula (Ia)



En donde n es un entero de 1 a 5 o un recíproco de enteros 2 a 5

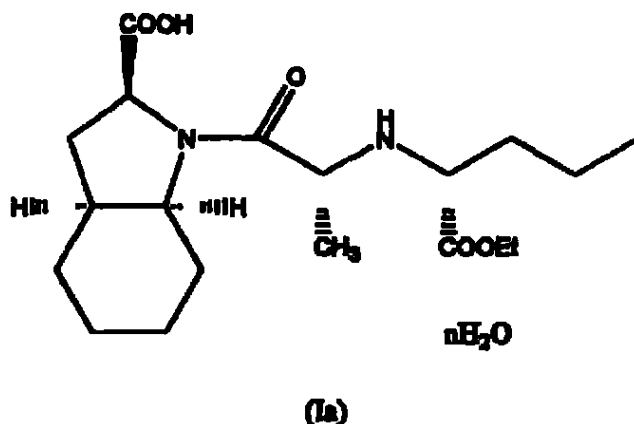
13 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde n es 1

14 Un proceso para preparar un monohidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril cuyo proceso comprende hidratar una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril para producir dicho monohidrato

15 Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en donde la t-butilamina perindopril se hidrata para producir monohidrato de t-butilamina perindopril

16 Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril opcionalmente en forma hidratada preparada mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15

- 17 Una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril hidratado de fórmula (Ia)



En donde n es un entero de 1 a 5 o un recíproco de enteros de 2 a 5

- 18 Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 17 en donde n es 1

- 19 Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 que es la sal t-butilamina

- 20 Monohidrato de t-butilamina perindopril

- 21 Monohidrato de t-butilamina perindopril que tiene un difractograma de rayos X o sustancialmente el mismo difractograma de rayos X como se establece en la figura 1

22 Monohidrato de t-butilamina perindopril caracterizado por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos (2θ) 9 5504 14 8600 15 7486 16 5400 20 0400 21 0499 22 0600 24 1744 26 3300 y 27 1600

23 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22 junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables diluyentes o excipientes de éste

24 El uso de sal farmacéuticamente aceptable de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22 en la fabricación de un medicamento para inhibir el ACE

25 Un método para inhibir el ACE en un paciente en necesidad de éste que comprende administrar a dicho paciente una cantidad inhibitoria de ACE efectiva de una sal aceptable farmacéuticamente de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22

06

WO 2004/046172

27

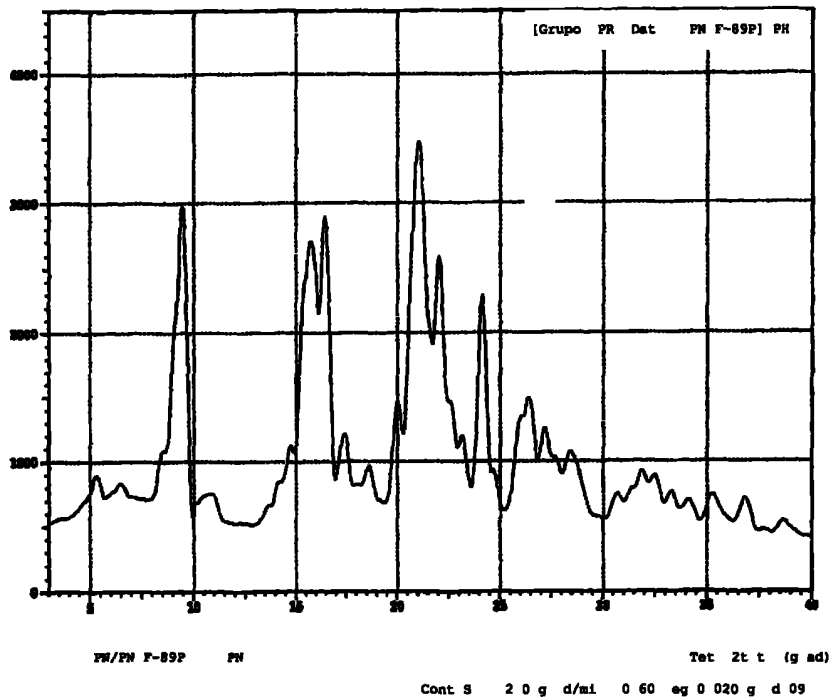
PCT/GB2003/004981

28/

1/1

Shimad XRD 600 CuKa (1 54060 A) 40 kV 30 mA Rendij DS 1 00 g ad SS 1 00 g d RS 0 30 mm

T t 2Tet (g ad) Compañi DIFRACCIÓN POR RAYOS X



J P Gonzalez



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



NO DESEA

81

Expediente No		05058277	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones
CONTIENE ACTA FINAL

82 83

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05056277 00000000 Folios 83
Fecha (MM) 2005-06-15 17 50 26
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800 76089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 41 102
Fecha JUNIO 7 DE 2005

***** CONSIGNACION ****

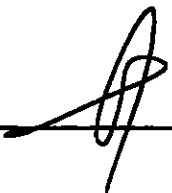
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No	PAGO	FECHA PAGO	V	PAGO
CAVE' IER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	40114854	07/06/2005	17 825 200 00		

***** CONCEPTO ****

C NT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443 000 00
		TOTAL	\$ 443 000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

010 12092-841-003-0

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 Diseno Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica o fotografica del Diseno 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 grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

85 84

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
CIPLA LIMITED

REFERENCIA	Rad cación No	5 58277
	Solicitud internacional	GB2003/004981
	Fecha inic o fase nacional	18/06/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	

9200

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

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26 k) Decisión 486

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 OCT 2005
adpal