

24



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-9551

54. TÍTULO

SALES DE MELDONIO, METODO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS BASADAS EN ELLAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 243/12, S3/00, A61K31/205, A61P7/02

71. SOLICITANTE

JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS

DOMICILIO

RIGA, LATVIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06009551 00000000

Folios: 94

Fecha (AMD): 2006-02-01 17:23:18

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 04-03-2006
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre **JOINT STOCK COMPANY
GRINDEKS**

 sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Latvia

 Dirección: Krustpils street 53,
Riga- 1057
Latvia

 Domicilio: Riga
Latvia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección Carrera 4ª No 72-35

Teléfono 347 36 11

Fax 211 86 50

 E-mail clientes@camyp.com

Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438 019 T.P 31 929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. Ivars **KALVINSH**

 Libieshu street 25,
Ikshkile- 5052
Latvia

 2. Anatolijs **BIRMANS**

 Ozolciema street, 46/3-15,
Riga- 1058
Latvia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No PCT/LV2004/000005

 Fecha: 15 de Julio 2004

 Publicación Internacional No. WO2005/012233/A1

 Fecha: 10 de Febrero 2005

6

Título (54)
**SALES DE MELDONIO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS BASADAS EN ELLAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07C 243/12, S3/00, A61K 31/205, A61P 7/02.

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

LV
LV

(32) Fecha

4 de Agosto 2003
4 de Agosto 2003

(31) Número de Solicitud

P-03-88
P-03-87

9

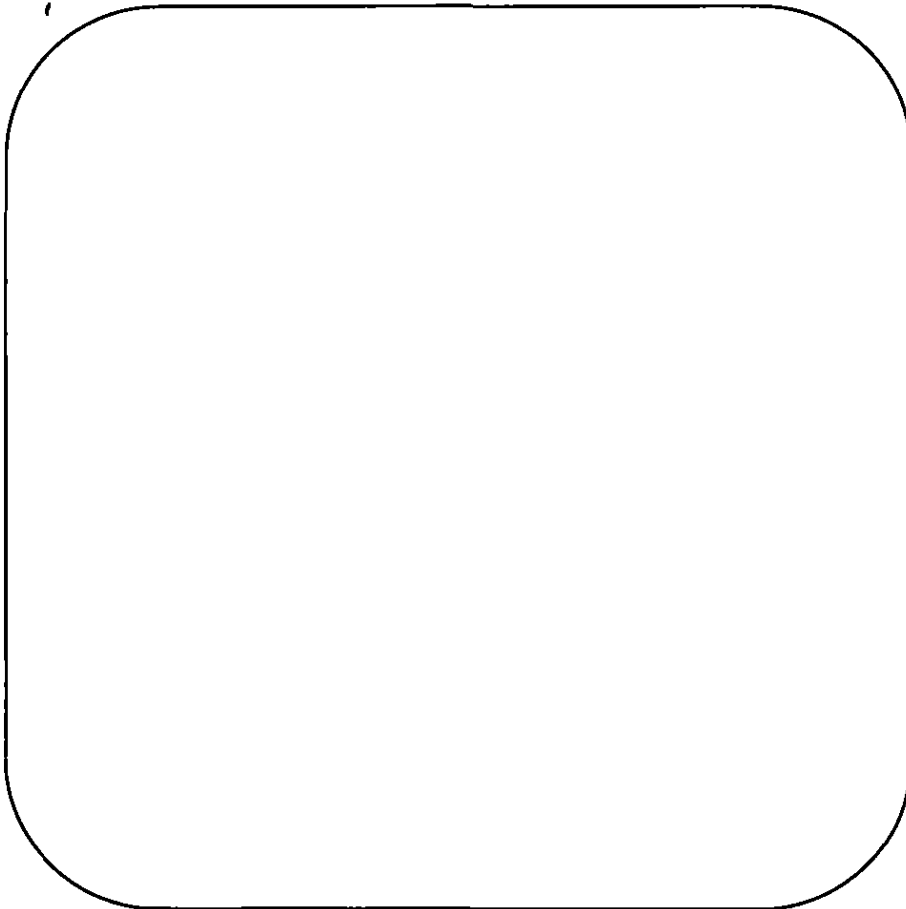
Comprobante de pago No.: 06-1.939
Fecha: 10 de Enero 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA : *Emilio Ferrero*

C.C 438 019 de Usaquén T P. 31 929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/012233 A1**

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
4. ☒ **Forma PCT/IB/304. Notificación relacionada con la presentación o transmisión del documento de prioridad.**
5. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio**
Descripción De Modificación:
Cambio de nombre del solicitante
6. ☒ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
7. ☒ **Extracto de publicación.**

SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

14652
11767

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

V.Jakobsons Chairman of the Board of Joint stock company "Grindeks"

domiciliado (s) en/of

53 Krustpils st., LV - 1057, Riga, Latvia

por 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 obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint 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, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to exercise the representation through a declaration, before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Como Notario Público en Colombia, yo, el CIRCULAR, hago constar que la presente es una copia con el original. NOTARIO PUBLICO EN COLOMBIA. 13 JUN 2006. NOTARIO RO MEDINA

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

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) industrial property and against the unfair competition, 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 contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the 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 a power of attorney.

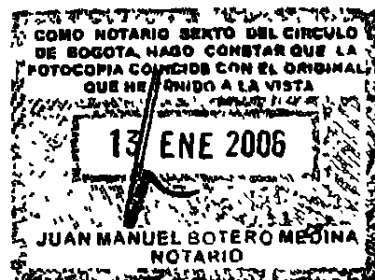
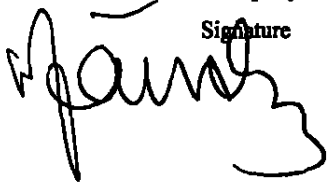
Dado y firmado hoy/Given and signed February this 9 day of year 2005

en/in Riga, Latvia

por/by V.Jakobsons the Chairman of the Board of Joint stock company "Grindeks"

Firma

Signature



On the 09 day of February 2005 I, the undersigned ĢIRTS ZARIŅŠ, assistant to Notary Public of Riga Regional Court DACE ČAKLĀ, with place of practice at Blaumana street 21, Riga, during the absence and at the instruction of the Notary Public, out of sworn notary office at Krustpils iela 53, Riga, hereby certify that a Joint Stock Company "GRINDEKS", unified registration no: 40003034935, domicile 53 Krustpils St., Riga, Latvia, chairman of the board, citizen of Latvia VALDIS JAKOBSONS (by passport - VALDIS JĀKOBSONS), born in Valka, June 04, 1938, personal code 040638 - 10106, residing, according to his oral statement, in Palmu street 4, flat 6, Riga, Latvia, whose identity has been verified by the passport LL0725850, issued at the Third Passport Division of the Riga City on August 12, 2004, has signed this document in my presence and that this signature is authentic and legal capacity proof.

Registered in the registry under No. 2473-2475

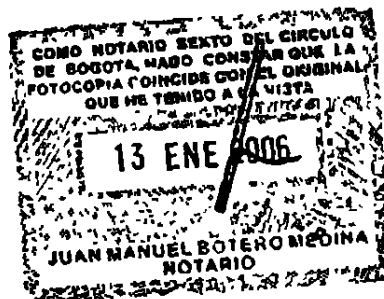
Collected:

State duty	Ls 0.40 (forty centimes)
Remuneration	Ls 20.- (twenty lats)
V.A.T. 18% (from remuneration)	Ls 3.60 (three lats and sixty centimes)
Total:	Ls 24.- (twenty four lats)

Assistant to Notary Public



Ģirts Zariņš





3 paginated sheets are corded in the present document with the seal affixed thereto.

Sworn notary assistant
Girts Zariņš

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country **Republic of Latvia**

This public document

2. has been signed by **Girts Zariņš**
3. acting in the capacity of **Assistant of Sworn Notary**
4. bears the seal/stamp of **Dace Čaklā**
..... **Sworn Notary**
..... **at Riga Regional Court**

5. at **Riga**

VA LAPIŅA
Attaché

Certified

6. **February 11, 2005**

7. by

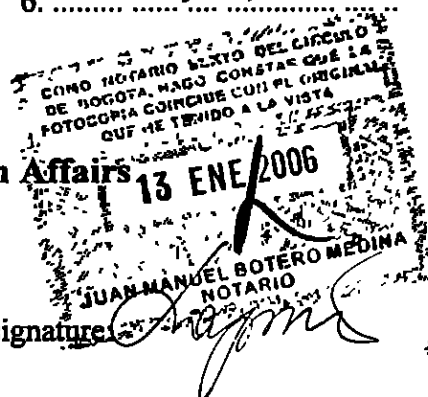
Ministry of Foreign Affairs

8. No **H690**

9. stamp:



10. signature:



LATVIJAS REPUBLIKAS TIESLIETU MINISTRIJA
UZŅĒMUMU REGISTRS

Pērses iela 2, Rīga, LV-1011, Latvija Tālr. 7031703, Fakss (371) 7031793

Akciju sabiedrība "GRINDEKS",
vienotais Reģ.Nr. 40003034935
Rīga, Krustpils iela 53, LV-1057

Lēmums

Rīgā, 2004.gada 20.oktobrī

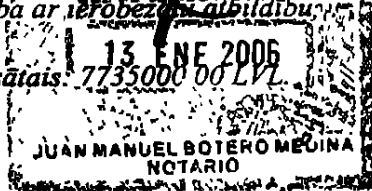
Par u. n. ē. s. biedrības Publiskā akciju sabiedrība "GRINDEKS"
vienotais reģistrācijas nr. 40003034935,
ierakstīšanu komercreģistrā

Izskatot iesniegtos dokumentus un saskaņā ar "Komerclikuma spēkā stāšanās kārtības
likums" 5.panta sesto punktu un likuma "Par Latvijas Republikas Uzņēmumu reģistru" 14.panta
trešo daļu un 15.panta pirmo daļu,

nolēmu:

1. Izdarīt ierakstu uzņēmumu reģistra žurnālā par uzņēmēj sabiedrības - *Publiskā akciju sabiedrība "GRINDEKS"* izslēgšanu no uzņēmumu reģistra.
2. Ierakstīt komercreģistrā kapitālsabiedrību - *Akciju sabiedrība "GRINDEKS"* ar vienoto reģistrācijas nr.40003034935.
3. Par šā lēmuma otrajā punktā minēto kapitālsabiedrību komercreģistrā izdarīt šādus ierakstus:

- 1) *Valde: Jākobsons Valdis, personas kods 040638-10106, adrese: Rīga, Palmu iela 4-6, Valdes priekšsēdētājs ar tiesībām pārstāvēt kapitālsabiedrību atsevišķi; Romanovskis Jānis, personas kods 150260-12758, adrese: Rīga, Egļu 19, Valdes loceklis ar tiesībām pārstāvēt kapitālsabiedrību kopā ar vismaz 1 Valdes locekli; Skrīvelis Vītālijs, personas kods 241162-10138, adrese: Rīga, Brīvības gatve 228-25, Valdes loceklis ar tiesībām pārstāvēt kapitālsabiedrību kopā ar vismaz 1 Valdes locekli.*
- 2) *Padome: Cilinskis Juris, personas kods 200337-11502, adrese: Jūrmala, Ceriņu iela 9-24, Padomes loceklis, Gavrilovs Vītālijs, personas kods 210147-11827, adrese: Rīga, Zemgaļu iela 18, Padomes priekšsēdētāja vietnieks; Lipmans Kirovs, personas kods 051140-11828, adrese: Rīga, Rostokas iela 20-34, Padomes priekšsēdētājs, Naglis Jānis, personas kods 080258-11368, adrese: Rīga, Meža prospektā 14-2, Padomes loceklis, Osis Uldis, personas kods 100448-10531, adrese: Rīga, Kristapa iela 14-23, Padomes loceklis*
- 3) *Revidents: DELOITTE & TOUCHE AUDITS, Sabiedrība ar ierobežotu atbildību, reģ.nr. 000360696, adrese: Rīga, Doma laukums 1.*
- 4) *Pamatkapitāls: Parakstītais: 7735000.00 LVL. Apmaksātais: 7735000.00 LVL.*
- 5) *Juridiskā adrese: Rīga, Krustpils iela 53*

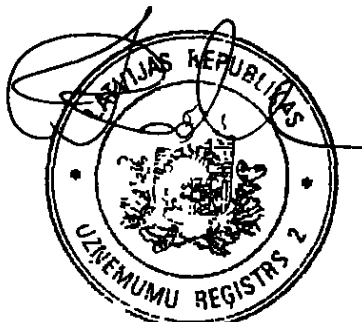


4. vienu šī lēmuma eksemplāru pievienot reģistrācijas lietai un otru izsniegt dokumentu iesniedzējam.

Šis lēmums stājas spēkā 2004.gada 20.oktobrī.

Saskaņā ar likuma "Par Latvijas Republikas Uzņēmumu reģistru" 19.pantu un Administratīvā procesa likuma 76. un 79.pantu šo lēmumu viena mēneša laikā no lēmuma spēkā stāšanās dienas var apstrīdēt, iesniedzot Uzņēmumu reģistra galvenajam valsts notāram iesniegumu Pērses ielā 2, Rīgā, LV-1011.

Valsts notārs



Rode Irēna

Rīgā, Stabu ielā 29, 2005. gada 10. februārī
Es, zvērināts notārs Ināra Ceiča, apliecinu šīs kopijas atbilstību oriģinālam.
Dokumenta oriģinālu uzrādīja R. Gedeonova, dzīvojoša Rīgā.
Zvērināts notārs nepārbauda iesniegtā dokumenta izdošanas likumību, bet pārbauda tikai tā atbilstību uzrādītajam dokumentam.



Reģistrēts reģistrā Nr. 2310

Nolikuma valsts nodeva Ls 0,10

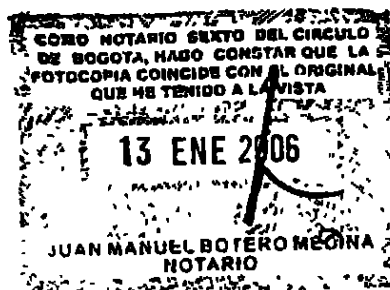
Amats atbildība Ls 0,00

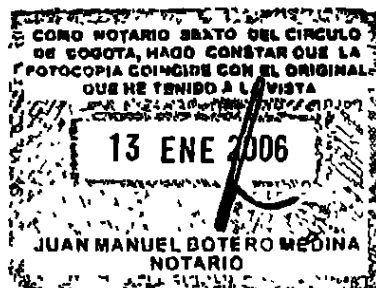
PN 18% Ls 0,11

Kopā Ls 0,21

Zvērināts notārs

I. Ceiča





Šis dokuments cauršūtas
2(divas)
notārs
ārināts notārs

MINISTRY OF JUSTICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA
REGISTER OF ENTERPRISES

Pērses iela 2, Rīga, LV-1011, Latvia Phone. 7031703, fax (371) 7031793

Joint Stock Company GRINDEKS
unified registration No. 40003034935
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Resolution

Rīga, 20 October 2004

Subject. entering of the business company Public Company GRINDEKS
unified registration No. 40003034935,
into the Commercial Register.

Having examined the submitted documents and pursuant to the Law of Enactment of the Commercial Law Procedure (section 5, paragraph six) and the law On the Register of Enterprises of the Republic of Latvia (section 14, part three and section 15, part one),

I have adopted the following resolution:

1. To enter the record into the Book of the Register of Enterprises regarding the exclusion of the enterprise Public Company GRINDEKS, from the Register of Enterprises.
2. To enter the Joint Stock Company GRINDEKS with the unified registration No 40003034935 into the Register of Enterprises
3. To enter the following record regarding the capital company mentioned in paragraph two, into the Commercial Register:
 - 1) **Board:** Mr. Valdis JĀKOBSONS, ID No 040638-10106, address. Palmu iela 4-6, Rīga, Chairman of Board, entitled to individually represent the company, Mr Jānis ROMANOVSKIS, ID No 150260-12758, address. Egļu 19, Rīga, Member of Board, entitled to represent the company together with at least 1 Member of Board; Mr Vitālijs SKRĪVELIS, ID No. 241162-10138, address Brīvības gatve 228-25, Rīga, Member of Board, entitled to represent the company together with at least 1 Member of Board.
 - 2) **Council:** Mr Juris CILINSKIS, ID No. 200337-11502, address: Carnīņu iela 9-24, Member of Council, Mr Vitālijs GAVRILOVS, ID No. 240147-11827, address: Zemgaļu iela 18, Deputy Chairman of Council, Mr Kurovs LIPMANS, ID No. 051140-11828, address Rostokas iela 20-34, Rīga, Chairman of Council, Mr Jānis NAGLIS, ID No 080258-11368, address Meža prospekts 14-2, Member of Council, Mr Uldis OSIS, ID No. 100448-10531, address Krustpils iela 23-22, Member of Council
 - 3) **Auditor:** DELOITTE & TOUCHE AUDITS, Limited Liability Company, registration No. 000360696, address Doma laukums 1, Rīga
 - 4) **Fixed capital:** Subscribed LVL 7,735,000.00 Paid up capital LVL 7,735,000.00
 - 5) **Legal address:** Krustpils iela 53, Rīga.

PROJETO DEL CIRCULO
DE AGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 OCT 2006
EL BOTERO MEDINA
NOTARIO

4 One copy of this Resolution shall be added to the registration file and the other one shall be issued to the applicant.

This Resolution came into force this 20th day of October 2004.

Pursuant to Section 19 of the Law On the Register of Enterprises of the Republic of Latvia and Section 76 and Section 79 of the Administrative Procedure Law, this resolution shall be subject to appeal within one month since the day of coming into effect, by filing an application with the Senior Notary Public of the Register of Enterprises at Pērses iela 2, Riga, LV-1011

Notary Public (signature) Irēna Rode
(official seal)

At Riga, 29 Stabu St., this 10th day of February, A.D. 2005 I, Notary Public Ināra Ceiča, do hereby authenticate the foregoing photocopy. The original document has been presented by Mrs R. Gedeonova residing in Riga. The Notary Public does not verify the legality of the presented document, but establishes correspondence of the copy with the presented document.

Register entry No. 2310
State fee collected: LVL 0.10
Notary fee: LVL 0.60
VAT 18% LVL 0.11
Total: LVL 0.81

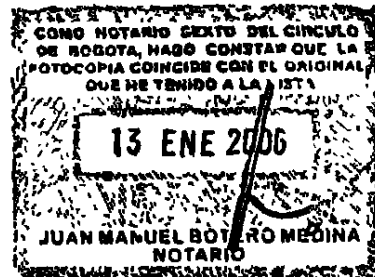
(seal) Notary Public (signature) I. Ceiča

Translated by Mr. Volodimirs Ivanickis

V. Ivanickis

At Riga, 29 Stabu St., this 10th day of February, A.D. 2005. I, Notary Public Ināra Ceiča, do hereby witness the signature subscribed before me by Mr. Volodimirs Ivanickis, a certified translator personally known to me. The Notary Public is not responsible for the contents of the document or correctness of the translation. The translator has been informed of the responsibility for deliberately making an incorrect translation.

Register entry No. 2312
State fee collected: LVL 0.20
Notary fee: LVL 2.00
VAT 18% LVL 0.36
Total: LVL 2.56
Notary Public INARA CEICHA
I. Ceiča





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country **Republic of Latvia**

This public document

2. has been signed by **Ināra Ceiča**

3. acting in the capacity of **Sworn Notary**

4. bears the seal/stamp of **Ināra Ceiča**

..... **Sworn Notary**

..... **at Riga Regional Court**

5 at **Riga**

IEVA LAPIŅA
Attaché

Certified

6. **February 11, 2005**

7. by

Ministry of Foreign Affairs

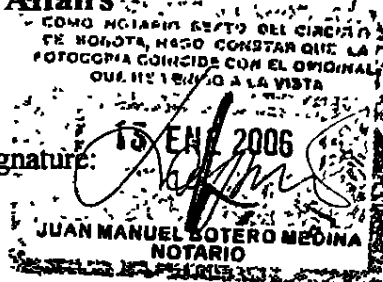
H694

8. No

9. stamp:



10 signature:



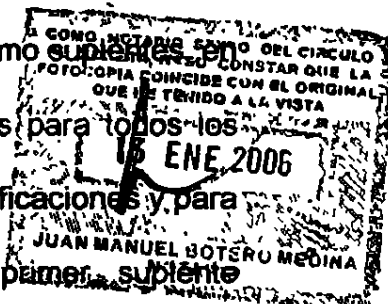
Šim dokumentā cauršūtas
un apzīmogotas **4(cetrus)**
lapas
Vērināts notārs:

TRADUCCIÓN OFICIAL No.2005/018 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sell del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahíta, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980, según consta en la escritura pública número 5883 del 22 de Septiembre de 1986, de la Notaría Sexta de Bogotá.

(Se traduce un Poder escrito en inglés, con reconocimiento notarial de firma, certificado de existencia legal y representación y las correspondientes Apostillas Nos. H690, y H694 que se encuentran a continuación del documento de Representación y Poder, 79 1 otorgado por la compañía "GRINDEKS", domiciliada en 53 Krustpils st. LV – Riga, Latvia).

- 79 1. REPRESENTACIÓN Y PODER

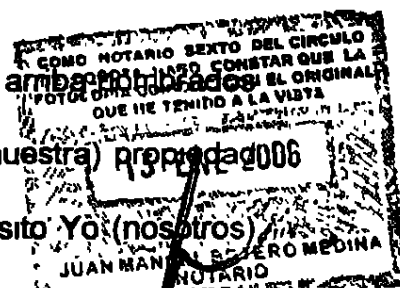
Nosotros, los suscritos V. / Jakobsons, Presidente de la Junta Directiva de la Compañía. "GRINDEKS " nombramos a Emilio Ferrero, T.P.A. 31929, Gonzalo Perdomo, T.P.A 831, Luz Clemencia de Páez, T.P.A.23555 y Germán Cavelier, T.P.A 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, en debido cumplimiento de los términos del Parágrafo 1 del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes en el orden de su nombramiento, como nuestros representantes para todos los asuntos de propiedad industrial, con poderes para aceptar notificaciones y para nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales. El primer suplente reemplazara al principal en caso de ausencia o de impedimento temporal o



TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018 1
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

definitivo. La misma regla será aplicable cuando el segundo representante suplente reemplace al primero, o cuando el tercero deba reemplazar al segundo. En tales casos, el representante principal debe reemplazar al primero, o cuando el tercero deba reemplazar al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primer o segundo suplentes a su turno, o ambos, deberán manifestar su intención de no actuar como representantes por medio de una declaración otorgada ante un Notario Público, u otro Funcionario Público, o un Cónsul de Colombia en el exterior; y en caso de impedimento el respectivo certificado será suficiente. Si alguno de los nombrados estuviere ausente en forma permanente, el siguiente suplente tomará su lugar. Cuando la ausencia o impedimento del principal, o del primero, o segundo suplentes cese a su turno, la representación puede ser asumida de nuevo por el principal, o el primero o segundo suplentes, dependiendo del caso, y el simple hecho de su ejercicio deberá ser suficiente para que la representación sea completamente válida. El ejercicio de la representación por el primero, el segundo o tercer suplentes en su orden terminará en ese momento.

Además otorgamos Poder y Representación a favor de los ~~ambos nombrados~~ abogados para que puedan obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, para cuyo propósito Yo (nosotros) autorizamos a los mencionados abogados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, tengan o no jurisdicción, especialmente las administrativas, contencioso administrativas y judiciales así como ante



INTERPRETE OFICIAL No. 2025/10/8
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

Tribunal de Arbitraje, en todos los asuntos relacionados con lo siguiente. a) obtención de patentes, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas, colectivas, defensivas y de servicio, lemas comerciales, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, sus, traspasos, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de los derechos mencionados arriba; b) Las acciones por competencia desleal, protección al consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, infracción, otorgamiento de licencias, la acción de tutela, protección de secretos industriales, y en general litigios civiles, penales y administrativo referentes a esos derechos; acciones y procesos que se instauren contra mí (nosotros) . Y que en todos los asuntos mencionados arriba ellos puedan sustituir este Poder, transar, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

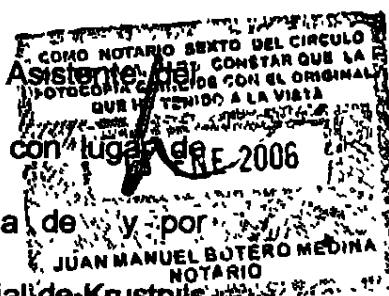
Otorgado y suscrito hoy 09 de Febrero de 2005 en Riga, Latvia

Por **V. Jakobsons** el Presidente de la Junta Directiva de la Sociedad anónima

"GRINDEKS "

Firma (Firmado) **V Jakobsons ĢIRTS ZARIŅŠ.**

Notario Público de Riga, Corte Regional de DACE CAKLA, con lugar de práctica en Blaumana Street 21, Riga, durante la ausencia de y por autorización del Notario Público, juramentado en la oficina notarial de Krustpils iela 53 Riga, por medio del presente certifico que la **Sociedad Anónima**



TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEI MIN DE JUSTICIA

"GRINDEKS ", con registro unificado número 40003034935, domiciliada en 53 Kustpils St. Riga, Latvia, presidente de la junta directiva, ciudadano de Latvia, **VALDIS JAKOBSONS** (en virtud de pasaporte - **VALDIS JĀKOBSONS**) nacido en Valka. el 04 de Junio. 1938. con código personal 040638 – 10106, residente de conformidad con su declaración verbal en Palmu street 4, piso 6, Riga, Latvia, cuya identidad ha sido verificada por el pasaporte LL0725850, expedido en la Tercera División de Pasaportes de la ciudad de Riga el 12 de Agosto, 2004, ha suscrito este documento en mi presencia y que su firma es auténtica y y tiene capacidad legal probatoria.

Registrado en el Registro bajo el Número 2473 – 2475

Recolectado:

Derechos de Estado	Ls. 040 (cuarenta céntimos)
Remuneración	Ls. 20 (veinte lats)
V A T. 18% (de remuneración)	Ls. 3.60 (tres lats y sesenta céntimos)
Total:	Ls. 24 (veinticuatro lats)

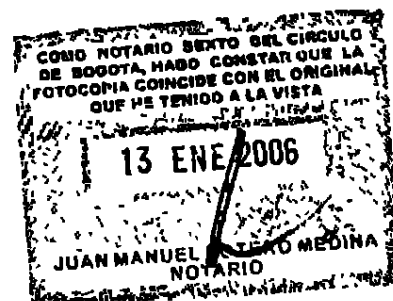
Asistente del Notario Público Ģirts Zarinš

(SELLO NOTARIAL REDONDO Y FIRMA

REPUBLICA DE LATVIJAS, RIGAS APGABALTIESA

NOTARIOS RIGA DACE ČAKLĀ

(Firmado) Ģirts Zarinš



Tres (3) páginas perfeccionadas se adjuntan con cuerda en este documento que está aquí mismo anexo y sellado

TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
4PS No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Juramentado, firma el Notario Asistente

(Firmado) Ģirts Zariņš

A P O S T I L L A

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País República de Latvia

Este documento público

2. ha sido suscrito por Ģirts Zariņš

3. obrando en la capacidad de Notario Público, Asistente

4. lleva el sello/estampilla de DACE ČAKLĀ Notario Juramentado

CERTIFICADA

5. en Riga Corte Regional

6. el 11 de Febrero, 2005

7. lleva Lapina – Agregado Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No H690

9. Sello/estampilla (SELLO REDONDO DEL SERVICIO
DE DEPARTAMENTOS CONSULARES)

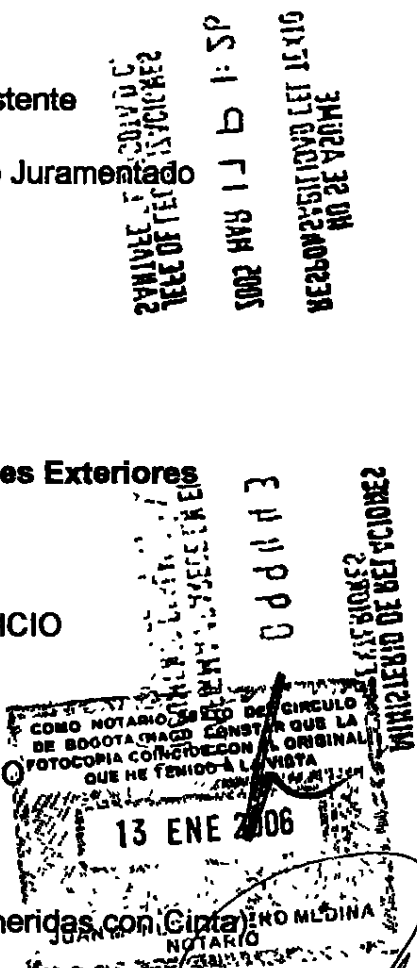
10 (Firma) lleva Lapina, AGREGADO

AL DORSO:

(Sello notarial redondo Sosteniendo Páginas Adheridas con Cinta)

REPUBLICA DE LATVIA RIGA

TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alfonso Rosillo
1899443
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 17 P 1:26

Los
EFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 ENE 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Documento Traducido del Latvian al Inglés

MINISTERIO DE JUSTICIA DE LA REPUBLICA DE LATVIA

REGISTRO DE EMPRESAS

PERSES IELA 2, Riga, LC-1011, Latvia Teléfono 7031703, Fax(371)

(7031793)

Sociedad Anónima GRINDEKS

Registro Unificado No. 40003034935

Resolución

Riga, 20 de Octubre, 2004

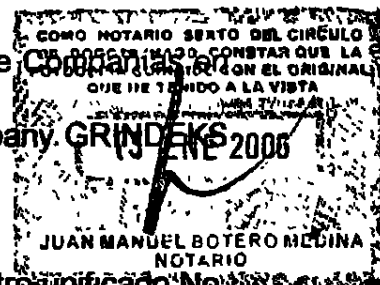
Asunto: constitución de la compañía comercial anónima GRINDEKS

Registro unificado No. 40003034935, en el Registro Comercial

Habiendo examinado los documentos presentados y de acuerdo con la Aprobación de la Ley de Procedimiento Comercial (sección 5, párrafo seis) y de la ley Sobre Registro de Compañías de la República de Latvia (sección 14, parte tres y sección 15, parte una),

He aprobado la siguiente resolución

1. Llevar a cabo la anotación en el Libro de Registro de la compañía con relación con la exclusión de la empresa Public Company GRINDEKS del Registro de Empresas
2. Anotar la Sociedad Anónima GRINDEKS con el registro unificado No. 40003034935 en el Registro de Empresas.



TRADUCCION OFICIAL No. 2005/10/18
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

3. Anotar el siguiente registro respecto del capital de la compañía mencionada en el párrafo dos, en el Registro Comercial

1) **Junta:** Sr. Valdis JĀKOBSONS, ID No. 040638-10106 Dirección

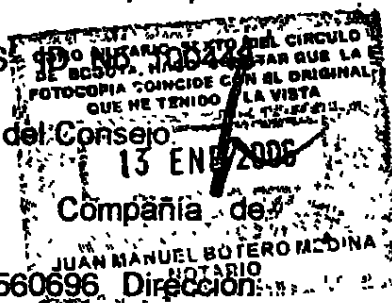
· Palmu iela 4-6 Riga. Presidente de la Junta, con facultad para representar en forma individual a la compañía Sr. Jānis ROMANOVSKIS, ID No. 150260-12758, dirección. Eglu 19, Riga, Miembro de la Junta con derecho a representar a la compañía junto con por lo menos un Miembro de la Junta, Sr Vitālijs SKRĪVELIS, ID 241162-10138 dirección Brīvības gatve 228- 25. Riga, Miembro de la Junta, con derecho a representar la compañía junto con por lo menos 1 Miembro de la Junta

2) **Consejo:** Sr. Juris CILINSKIS, ID No. 200337-11502, dirección

Cērinu iela 9-24, Miembro del Consejo; Sr. Vitalijs GAVRILOVS, ID 210147-11827, dirección Zemgalu iela 18 Presidente del Consejo Encargado; Sr. Kirovs LIPMANS, ID No. 051140-11828, dirección: Restokas iela 20-34, Riga, Presidente del Consejo, Sr. Jānis NAGLIS, ID No. 080258-11368. dirección. Meza prospekts

13-2, Miembro del Consejo, Sr Uldis OSIS, ID No. 100428-10531, dirección: Kristapa iela 23-22, Miembro del Consejo

- 3) **Auditor:** DELOITTE & TOUCHE AUDITS, Compañía de Responsabilidad Limitada, registro No 000560696 Dirección: Doma Laukumus 1, Riga



PRODUCCION OFICIAL No. 2025/15
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
FE No. 323173 MIN 16 JUN 2008

4) **Capital Fijo:** Suscrito LVL 7,735,000.00 . Capital pagado: LVL 7,735,000 00

5) **Dirección Legal:** Krustpils iel 53, Riga.

Una copia de esta Resolución deberá agregarse al archivo del registro y la otra deberá expedirse al solicitante.

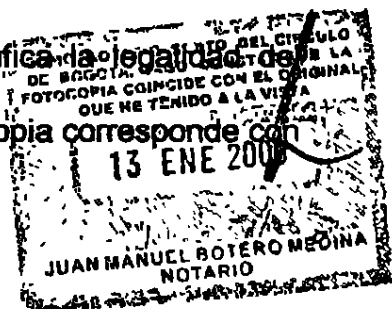
Esta Resolución entró en vigencia el día 20 de Octubre, 2004

De conformidad con la Sección 19 de la Ley sobre Registro de Empresas de la República de Latvia y la Sección 76 y 79 de la Ley de Procedimiento Administrativo, esta resolución estará sujeta a apelación dentro de un mes desde la fecha de haber entrado en efecto, por medio de la presentación ante un Notario Público Principal del Registro de Empresas en Pērses iela, 2 Riba, LV-1011

Notario Público (firma) Irēna Rode

(sello oficial)

En Riga 29 Stabu st. Hoy día 10 de Febrero, A.D. 2005 Yo, el Notario Público Ināra Čerča, por el presente autentico la anterior fotocopia. El documento original ha sido presentado por la Sra. R.Gedeonova residente en Riga. El Notario Público no verifica la legalidad del documento presentado, pero establece que la copia corresponde con el presente documento



Registro asiento No. 23 10

Cargo del Estado Cobrado LVL 0.10

TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
ES No 123 DEL MIN DE JUSTICIA

Honorario Notarial LVL 0.60

VAT 18% : LVL 0.11

TOTAL : LVL 0.81

(SELLO) Firma del Notario Público I Ceiča

Traducido por el Sr. Volodimirs Ivanickis (Firma) V Ivanickis

En Riga, 29Stabu St . , hoy 10 de Febrero, A D. 2005.

Yo, el Notario Público Ināra Ceiča, por el presente doy fe de que la firma es la suscrita ante mi por el Sr. Volodimirs Ivanickis, un traductor a quien conozco personalmente. El Notario Público no es responsable por el contenido del documento o la corrección de la traducción. El traductor ha sido informado de la responsabilidad asumida por hacer deliberadamente una traducción incorrecta

Registro Renglón No. 2.312

Cargo estatal, cobrado LVL 0 20

Honorario Notoarial LVL 2.00

VAT 18% 0 3

TOTAL 2.56

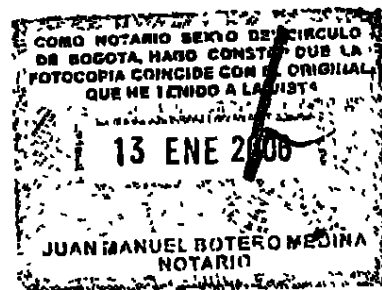
Notario Público (Firmado) I Ceiča

SELLO NOTOARIAL REDONDO DEL NOTARIO PUBLICO

INĀRA CEIČA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)



TRADUCCION OFICIAL No. 2005/018
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No 323 DEL MIN DE JUSTICIA

1. País: **República de Latvia**
2. Este documento público
3. ha sido suscrito por **Ināra Ceiča** Notario Juramentado en Riga,
4. lleva el sello/estampilla de **Ināra Ceiča** en la Corte Regional en Riga

CERTIFICADA

5. en Riga
6. Febrero 11, 2005
7. por **IEVA LAPINA, AGREGADO**

Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. **H694**

9. Estampilla (**SELLO REDONDO DEL MINISTERIO DEPARTAMENTOS CONSULARES DE LATVIA**)

2005 FEB 11 15:01
 0131 130 PAQ1552409238
 2005 FEB 11 15:01
 0131 130 PAQ1552409238

(Sello notarial redondo Sosteniendo Páginas Adheridas con Cinta

REPUBLICA DE LATVIA RIGA

Es **TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA** de la cual se deja copia en

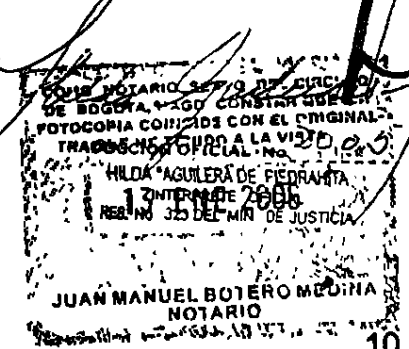
los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me refiero

Marzo, 15, 2005

Colo 14652-701-003-8

Carts. 9,842

2005 MAR 15 09:01
 0131 130 PAQ1552409238
 2005 MAR 15 09:01
 0131 130 PAQ1552409238


 HILDA AGUILERA DE FIEDRANTA
 12 MAR 2005
 REG. NO. 30 DEL MIN. DE JUSTICIA
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO
 10

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 17 P 1:26

Wes
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

099444
Wes
COVA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Pablo Menger
Wes
GRANDEZA DEL CIRCULO DE SANTAFE
SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 2005

NOTARIA SEXTO
PABLO MENGER
BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUENO A LA VISTA
13 ENE 2006
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

21

1. Country **Republic of Latvia**

2. **This public document**

has been signed by **Girts Zariņš**

3. acting in the capacity of **Assistant of Sworn Notary**

4. bears the seal/stamp of **Dace Čaklā**

Sworn Notary

at Riga Regional Court

5. at **Riga**

IEVA LAPIŅA

Third Secretary

Certified

January 2, 2006

6.

7. by

Ministry of Foreign Affairs

H1

8. No

9. stamp:



10. signature:

0100 24/12

CAVELIER

374

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)

1. Ivars Kalvinsh

2. Anatolijs Birmans

domiciliado(s) en

1. Libieshu street 25

Ikshkile- 5052

Latvia

2. Hospitāļu street 8-35

Riga-1058

Latvia

d(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención

SALES DE Meldonio, METODO PARA SU

PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

BASADAS EN ELLAS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin
limitación, a favor de la sociedad

GRINDEKS JOINT STOCK COMPANY

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Latvia

cilada en

Krustpils street 53, Riga-1057,
Latvia

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Ivars Kalvinsh

2. Anatolijs Birmans

of

1. Libieshu street 25

Ikshkile- 5052

Latvia

2. Hospitāļu street 8-35

Riga-1013

Latvia

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

**MELDONIUM SALTS, METHOD OF THEIR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITION ON THEIR BASIS**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

GRINDEKS JOINT STOCK COMPANY

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Latvia

domiciled in

Krustpils street 53, Riga-1057,
Latvia

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention. in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21/12/2005

en/in Riga

por/by Kalvinsh Ivars, Birmans Anatolijs, Valdis Jākobsons

Firma/Signature

JSC «GRINDEKS»
Chairman of the Board
V. Jakobsons

On the 21 day of December 2005 I, the undersigned GIRTS ZARIŅŠ, assistant to Notary Public of Riga Regional Court DACE ČAKLĀ, with place of practice at Blaumana street 21, Riga, during the absence and at the instruction of the Notary Public, out of sworn notary office at Krustpils iela 53, Riga, hereby certify that:

- 1) a citizen of Latvia **VALDIS JAKOBSONS** (by passport – **VALDIS JĀKOBSONS**), born in Valka, June 04, 1938, personal code 040638 - 10106, residing, according to his oral statement, in Palmu street 4, flat 6, Riga, Latvia, whose identity has been verified by the passport LL0725850, issued at the Third Passport Division of the Riga City on August 12, 2004.,
- 2) a citizen of Latvia **IVARS KALVINSH** (by passport – **IVARS KALVIŅŠ**), born in Riga, June 02, 1947, personal code 020647 - 12971, residing, according to his oral statement, in Libieshu street 25, Ikshkile, Ogres region, Latvia, whose identity has been verified by the passport LK0892424, issued at the First Passport Division of the Riga City on October 16, 2003.,
- 3) a citizen of Latvia **ANATOLIJS BIRMANS** (by passport – **ANATOLIJS BIRMANS**), born in Riga, March 14, 1947, personal code 140347 - 10607, residing, according to his oral statement, in Hospitalu street 8, flat 35, Riga, Latvia, whose identity has been verified by the passport LL0706438, issued at the Third Passport Division of the Riga City on July 19, 2004.

has signed this document in my presence and that their signatures are authentic.

The documents, on which the sole signature authenticity has been certified, is to be recognised as private documents. The signature authenticity shall not be certified solely on the documents that evidently counter the laws, governing the state order, public moral or personal dignity. The assistant to Notary Public familiarise himself with the document only to extent necessary to observe this condition. The assistant to Notary Public does not bear responsibility about the document's content (paragraph No 116 of the Notary Law).

Registered in the registry under No. 28890

Collected.

State duty	Ls 0,20 (twenty centimes)
Remuneration	Ls 2,75 (two lats seventy - five centimes)
Notarial certification out of sworn notary office	Ls 3,00 (three lats)
V.A.T. 18% (from remuneration and notarial certification out of sworn notary office)	
	Ls 1,04 (one lat four centimes)
Total:	Ls 6,99 (six lats and ninety – nine centimes)

Assistant to Notary Public



Girts Zariņš

22
23

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01.18/06a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual 1. Ivars Kalvinsh, 2. Anatolijs Birmans, domiciliados en 1. Libieshu street 25, Ikshkile-5052, Letonia, 2. Hospitāļu street 8-35, Riga-1013, Letonia, respectivamente, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención:

SALES DE MELDONIO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES

FARMACÉUTICAS BASADAS EN ELLAS,

y declaran así mismo que ceden y transfieren, sin limitación, a favor GRINDEKS JOINT STOCK COMPANY, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Letonia y domiciliada en el Krustpils street 53, Riga-1057, Letonia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la correspondiente patente de invención en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy 21/12/2005 en Riga por Kalvinsh Ivars, Birmans Anatolijs, Valdis Jākobsons.

Firmas ilegibles de los tres signatarios mencionados

(RESPALDO)

El 21 de Diciembre de 2005, el suscrito ĢIRTS ZARIŅŠ, asistente del Notario Público del Tribunal Regional de Riga, DACE ČAKLĀ, con domicilio de su ejercicio en Blaumana street 21, Riga, durante la ausencia y por instrucción del Notario Público, por fuera de la notaría juramentada en Krustpils iela 53, Riga, por el presente certifico que:

- 23
24
- 1) ciudadano de Letonia VALDIS JAKOBSONS (por pasaporte - VALDIS JĀKOBSONS), nacido en Valka el 4 de Junio de 1938, código personal 040638-10106, domiciliado, de acuerdo a su declaración verbal, en Palmu street 4, flat 6, Riga, Letonia, cuya identidad ha sido verificada con el pasaporte LL0725850, expedido en la Tercera División de Pasaportes de la ciudad de Riga el 12 de Agosto de 2004.,
 - 2) ciudadano de Letonia IVARS KALVINSH (por pasaporte IVARS KALVINSH), nacido en Riga el 2 de Junio de 1947, código personal 020647 - 12971, domiciliado, de acuerdo a su declaración verbal, en Libieshu street 25, Ikshkile, Ogres region, Letonia, cuya identidad ha sido verificada con el pasaporte LK0892424, expedido por la Primera División de Pasaportes de la ciudad de Riga el 16 de Octubre de 2003.,
 - 3) ciudadano de Letonia ANATOLIJS BIRMANS (por pasaporte ANATOLIJS BIRMANS), nacido en Riga el 14 de Marzo de 1947, código personal 140347 - 10607, domiciliado, de acuerdo a su declaración verbal, en Hospitalau street 8, flat 35, Riga, Letonia, cuya identidad ha sido verificada con el pasaporte LL0706438, expedido por la Tercera División de Pasaportes de la ciudad de Riga el 19 de Julio de 2004.

han firmado este documento en mí presencia y que sus firmas son auténticas.

Los documentos sobre los cuales únicamente se ha certificado la autenticidad de la firma deben ser reconocidos como documentos privados. La autenticidad de la firma no será certificada únicamente en los documentos que evidentemente contravienen las leyes, gobiernan el orden estatal, la moral pública o la dignidad personal. El asistente del Notario Público se familiariza con el documento solo hasta el grado necesario para observar esta condición. El asistente de Notario Público

24
25

no tiene ninguna responsabilidad acerca del contenido del documento
(parágrafo No. 116 de la Ley Notarial).

Inscrito en el registro con el No. 28890

Cobrado:

Impuesto estatal Ls 0,20 (veinte céntimos)

Remuneración Ls 2,75 (dos lats setenta y cinco céntimos)

Certificación notarial por fuera de notaría juramentada Ls 3,00 (tres lats)

IVA 18% (sobre la remuneración y certificación notarial por fuera de notaría juramentada) Ls 1,04 (un lat cuatro céntimos)

Total: Ls 6,99 (seis lats y noventa y nueve céntimos)

Asistente del Notario Público

Girts Zariņš

Sello Notarial

Firma Ilegible

(ANEXO)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País República de Letonia

Este documento público

2. ha sido firmado por Girts Zariņš

3. actuando en calidad de Asistente de Notario Juramentado

4. lleva el sello/estampilla de Dace Čaklā

Notario Juramentado

en el Tribunal Regional de Riga

25
26

Certificado

5. en Riga IEVA LAPINA 6. 2 de Enero de 2006
 Tercer Secretario
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. H1
9. Estampilla/Sello 10. Firma

Firma Ilegible

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ//ID-007462/WPCL002G/COLO 14652-841-001-3

25
26

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Felipe Vargas
Manera

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
E(ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA

9 ENE 2006

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ENE 19 A 11:4

JEFE DE REGALAJAS
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

407284

Diego Vargas
BOGOTA D.C. EN EL
LOCUENTE DE EMPRESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012233 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 243/12,
53/00, A61K 31/205

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(21) International Application Number:
PCT/LV2004/000005

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15 07 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Priority Data:
P-03-88 4 August 2003 (04 08 2003) /LV
P-03-87 4 August 2003 (04 08 2003) /LV

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4 17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US):
"GRINDEKS" PUBLIC JOINT STOCK COM-
PANY [LV/LV], Krustpils street 53, LV-1057 Riga (LV)

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KALVINSH, Ivars
[LV/LV], Libieshu street 25, LV-5052 Ikshkile (LV) BIR-
MANS, Anatolijs [LV/LV], Ozolciema street, 46/3-15,
LV-1058 Riga (LV).

(88) Date of publication of the revised international search
report: 19 May 2005

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No 20/2005 of 19 May 2005, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: MELDONIUM SALTS, METHOD OF THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON
THEIR BASIS

(57) Abstract: New salts of Meldonium, the method of their preparation, and pharmaceutical formulation on their basis have been
described. The general formula of these salts is X-(CH₃)₃N+NHCH₂CH₂COOH where X- is an acid anion selected from the group
of pharmaceutically acceptable acids. Practically non-hygroscopic and/or increased thermal stability and/or lasting action. Meldo-
nium hydrogen salts of fumaric acid, phosphoric acid, oxalic acid, maleic acid, and pamoic acid as well as Meldonium orotate and
galactarate are especially suitable. Novel pharmaceutical formulations containing non-hygroscopic and/or increased thermal stabili-
ty and/or lasting action 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate salts for oral, parenteral, rectal and transdermal introduction are
concurrently described.

WO 2005/012233 A1

27
28

DESCRIPTION

Meldonium Salts, Method of Their Preparation and Pharmaceutical Compositions on Their Basis.

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts of the general formula $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ where X^- is an acid anion selected from the group of acid phosphate, acid fumarate, acid oxalate, acid maleate and/or acid pantoate, orotate, galactarate, sulfate, dichloroacetate, acid galactarate, fumarate, taurate, maleate, acid aspartate, creatinate, acid sulfate, magnesium succinate, acid citrate, citrate, succinate, acid succinate, adipinate, acid tartrate and lactate, which distinguish from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate by low hygroscopicity and/or increased thermal stability and/or lasting action. This invention relates also to the method of such salt preparation and to pharmaceutical formulations containing the said salts.

BACKGROUND OF THE INVENTION

3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate is disclosed in US Patent No.4481218.

It is well known that 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate as dihydrate (this substance being known under its International Nonproprietary Name of Meldonium) is widely used for controlling carnitine and gamma-butyrobetaine concentration ratio and consequently the speed of fatty acid beta-oxidation in the body (Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, – 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate; Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).

Due to these properties, Meldonium (registered with the trade mark of „MILDRONATS®“, „MILDRONATE®“, „МИЛДРОНАТ®“) is extensively applied in medicine as an anti-ischemic and stress-protective drug in treating various cardiovascular diseases and other pathologies involving tissue ischemia (R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky, A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klitsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical

efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.)

However, Meldonium as dihydrate has essential drawbacks, the first of which consists in its rather high hygroscopicity. Already after 24 hours maintenance at 100% air humidity, Meldonium mass is increased by 10% because of water absorption, the substance being transformed into a syrup.

Other essential drawback of Meldonium is caused by the half-elimination period equalling 4-10 hours for humans while this drug must be used 2-4 times daily in the clinic (V.Dzērve. Mildronāts. PAS "Grindeks", 1999, p.1), though it is longer in trials on rats (K.Yoshisue, Y.Yamamoto, K.Yoshida, M.Sacki, Y.Minami, Y.Esumi, Y.Kawaguchi. Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol.28, No6, 687-694).

As Meldonium dihydrate is unsuitable for single daily oral introduction, it was one of the aims of the present invention to find other pharmacologically acceptable Meldonium forms which would be applicable for single daily use. It is generally known that amino acid betaine salts usually have good solubility in water. If pharmacologically acceptable acids are selected, resorption and elimination pharmacokinetics and biological activity of these salts normally does not much differ from the parameters of the initial compound.

Besides, Meldonium is not very stable: while heated, it fast loses the water of the crystal hydrate. In turn, the anhydrous form of Meldonium is unstable and extremely hygroscopic. In such form, this compound soon becomes coloured and gets a specific annoying odour. Thus, the hygroscopicity and thermal non-stability of Meldonium dihydrate are significant disadvantages restricting the possibilities of preparing different oral and external drug dosage forms from this compound. Furthermore, Meldonium dihydrate is actively dehydrated at temperatures so low as 40-45°C. This means that sure storage of Meldonium dosage forms containing crystal hydrate is rather embarrassing in countries with hot climate.

Because Meldonium dihydrate is not readily applicable for producing drug oral dosage forms, it was a further object of this invention to find other pharmacologically acceptable salts of Meldonium which would lack hygroscopicity or/and, be thermally stable and could be stored in any climatic zone for a long time.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For most Meldonium salts, their pharmacokinetic properties practically do not differ from those described for Meldonium. Therefore the use of these salts for preparing pharmaceutical compositions seemingly have no advantage as compared to Meldonium.

To our surprise, we suddenly found that Meldonium salts of some pharmaceutically acceptable polybasic acids are an exception in this respect; although readily soluble in water, they essentially differ from Meldonium by their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

It was an astonishing discovery since no theoretical argument exists why Meldonium salts, which are easily soluble in water should have resorption and elimination speed different from that of Meldonium.

Nevertheless, we succeeded in finding among the above salts some specific Meldonium salts with appropriate pharmacokinetics and pharmacodynamics allowing their single daily use; they are: $X(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ where X is the anion of acids is selected from the group of mono-substituted fumaric acid, mono-substituted phosphoric acid, mono-substituted oxalic acid, mono-substituted maleic acid un mono- and/or di-substituted galactaric, pamoic acids and orotic acid.

It is common knowledge that betaines of amino acids are commonly relatively stable substances. It is well known that these compounds are readily soluble in water and the biological activity of their pharmacologically acceptable salts usually does not differ from that of the initial compound.

However, Meldonium and monobasic, dibasic as well as tribasic pharmaceutically acceptable acid salts have equal or even higher hygroscopicity than Meldonium itself. Moreover, many of them cannot be prepared in crystalline form at all because they form syrups containing variable quantity of water.

The salts of both strong and weak acids, viz. Meldonium sulfate, hydrogen chloride, acetate, lactate, citrate as well as salts of many other pharmaceutically acceptable acids are hygroscopic. Consequently, using these salts for preparation of pharmaceutical compositions for oral use is deemed lacking preference to that of Meldonium.

We noticed completely unexpectedly that Meldonium salts of some pharmaceutically acceptable polybasic acids are exceptional in this regard; they

proved to be practically non-hygroscopic though easily soluble in water. We observed that these compounds are also very stable while maintained at both room temperature and temperatures up to at least 50 centigrade over a long period of time. Similarly we gained the unanticipated result that such specific monobasic acid as orotic acid forms a non-hygroscopic Meldonium salt, too. All of the claimed salts proved more stable thermally than Meldonium.

Orally administered Meldonium is easily bioavailable also from these salts, therefore these salts are much more suitable for preparing various drug dosage forms than the hygroscopic and thermally unstable Meldonium. It was an astounding discovery because no theoretical underpinning suggests any difference of Meldonium orotate or polybasic acid salts, which are also readily soluble in water, from other salts as to hygroscopicity.

Since they are not hygroscopic and/or have increased thermal stability, these salts can be easily handled and are favourably suitable for manufacturing solid administration forms. Their aqueous solutions are less acid than those of the corresponding chlorides: consequently these salts are also more suitable for manufacturing injectable administration forms.

The following non-limiting examples illustrate the preparation of salts according to the present invention.

EXAMPLE 1

The following methods may be applied for the preparation of these salts. Meldonium is dissolved in water or other appropriate solvent, an equimolar quantity of a polybasic acid selected from the group of fumaric acid, phosphoric acid, aspartic acid, citric acid, lactic acid, maleic acid, oxalic acid, or orotic acid (the latter is taken in semi-molar quantity) is added, and the mixture is stirred at temperature from 20 to 50°C till the corresponding salt is formed. At the second technological stage, Meldonium salts are evaporated to dryness if necessary. At the third technological stage, in case of need the obtained salts are recrystallised from a suitable solvent.

EXAMPLE 2

The said salts can also be prepared from the corresponding salts of Meldonium production intermediates, viz. methyl- or ethyl-esters of 3(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, the latter being heated together with the corresponding acids in aqueous or aqueous-alcoholic solutions, and subsequent

treatment, eduction and purification being performed by analogy with the first method of preparation.

EXAMPLE 3

Method of salt preparation from meldonium dihydrate. Meldonium and the corresponding acid are dissolved in a small quantity of water at 40-50°C under stirring. The obtained solution is evaporated in vacuum at 40-50°C. Acetone or acetonitrile is added to the formed mass (what predominantly is viscous syrup), and the mixture is grated. The precipitated crystalline mass is stirred in acetone or acetonitrile during several hours, filtered off, washed with acetone or acetonitrile, dried in vacuum at room temperature.

Sample hygroscopicity was tested by H₂O content determination before the test and after 24 hours maintenance at 100% humidity (keeping in a closed vessel over water). On such conditions, Meldonium absorbs 10% water (as to mass increase) during 24 hours. Water content was determined by titration by Fischer's method; in cases of syrup formation water content is determined by sample mass increase.

The claimed invention is illustrated by, but not restricted to the following examples of salts obtained by the above method:

EXAMPLE 4

Meldonium orotate (1:1). Mp. 211-214°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.56 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.29 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.18 (1H, s, -CH=). Found, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Calculated, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53. Initially H₂O content in the sample was 0.3919%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

EXAMPLE 5

Meldonium phosphate (1:1). Mp. 158-160°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Found, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33. Calculated, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47. Initially H₂O content in the sample was 0.0762%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

EXAMPLE 6

Meldonium fumarate (1:1). Mp. 140-142°C. ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 2.57 (2H, t, CH₂); 3.29 (2H, t, CH₂); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.72 (2H, s, -CH=CH-). Found, %: C 45.46; H 6.94; N 10.72. Calculated, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Initially H₂O

content in the sample was 0.18%; during 24 hours at 100% humidity it remains unchanged.

EXAMPLE 7

Meldonium oxalate (1:1). Mp. 123-125°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.61 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.30 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Found, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Calculated, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86. Initially H₂O content in the sample was 0.1661%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 3.1211%.

EXAMPLE 8

Meldonium maleate (1:1). Mp. 98-100°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, NCH₂); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.35 (2H, s, -CH=CH-). Found, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Computational, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Initially H₂O content in the sample was 0.387%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 4.6844%.

EXAMPLE 9

Meldonium mucate (galactarate; 2:1; xH₂O). Mp. 152-154°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.46 (4H, t, 2 × CH₂COO⁻); 3.26 (4H, t, 2 × NCH₂); 3.35 (18H, s, 2 × Me₃N⁺); 3.98 un 4.31 – two singlets of low intensity, protons of mucic acid. Found, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Calculated, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76. Initially H₂O content in the sample was 3.0414%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 7.6830%.

EXAMPLE 10

Meldonium pamoate (1.1; x H₂O). Meldonium (5.46 g, 30 mmol) and pamoic acid (5.82 g, 15 mmol) are mixed with water and acetone (15 + 15 ml), the formed suspension is evaporated, 30-40 ml toluene is added to the residual viscous mass, it is grated, and evaporation is repeated. If the residue is insufficiently dry, treatment with toluene is repeated. Mp. 128-133°C (decomp). ¹H NMR spectrum (DMSO-d₆), δ, ppm: 2.41 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.14 (2H, t, CH₂N); 3.25 (9H, s, Me₃N⁺); 4.75 (2H, s, -CH₂-_(pam)); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Found, %: C 62.90; H 5.83; N 4.98. Calculated, %: C 63.07; H 5.84; N 5.07. Initially H₂O content in the sample was 1.71%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 9% due to absorbed water.

EXAMPLE 11

Meldonium sulfate (2:1). T_m 80-182°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.60 (4H, t, $2 \times CH_2COO^-$); 3.30 (4H, t, $2 \times CH_2N$); 3.35 (18H, s, $2 \times Me_3N^+$). Found, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Calculated, %: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21. Initially H_2O content in the sample was 0.313%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 11.8% due to absorbed water.

EXAMPLE 12

Meldonium dichloroacetate (1:1). Mp. 86-88°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-CHCl_2$). Found, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Calculated, %: C 34.92; H 5.86; N 10.18. Initially H_2O content in the sample was 1.17%, after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 12% due to absorbed water.

EXAMPLE 13

Meldonium mucate (galactarate; 1:1). Mp. 152-154°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.47 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.71 and 3.98 – two singlets of low intensity, protons of the slightly soluble mucic acid. Found, %: C 40.22; H 6.75; N 7.75%. Calculated, %: C 40.22; H 6.79; N 7.86. Initially H_2O content in the sample was 1.98%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 12.8 %.

EXAMPLE 14

Meldonium fumarate (2:1). Mp. 156-158°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.53 (4H, t, $2 \times CH_{2(meld)}$); 3.29 (4H, t, $2 \times CH_{2(meld)}$); 3.35 (18H, s, $2 \times Me_3N^+$); 6.65 (2H, s, $-CH=CH-$ (fum. ac.)). Found, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Calculated, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Initially H_2O content in the sample was 1.5136%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 13.4707%.

EXAMPLE 15

Meldonium 2-aminoethane sulfonate (taurate; 1:1; $\times 1.5H_2O$). Mp. 190-193°C (with decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.18-3.30 (4H, m, $NCH_{2(meld)} + CH_{2(taur)}$); 3.34 (9H, s, Me_3N^+); 3.42 (2H, t, $CH_{2(taur)}$). Found, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Calculated, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75. Initially H_2O content in the sample was 9.4824%; after 24 hours maintenance at 100% humidity it was 17.0854%.

EXAMPLE 16

Meldonium maleate (2:1). Mp. 104-106°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.54 (4H, t, CH₂COO⁻); 3.30 (4H, t, CH₂N); 3.35 (18H, s, Me₃N⁺); 6.42 (2H, s, -CH=CH-). Found, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Calculated: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Initially H₂O content in the sample was 1.3595%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

EXAMPLE 17

Meldonium L-(+)-aspartate (1:1; ×2H₂O). Mp. 146-148°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.49 (2H, t, CH₂COO⁻); 2.70-2.99 (2H, m, CH₂(asp)); 3.27 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.95 (1H, dd, CHNH₂). Found, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Calculated, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33. Initially H₂O content in the sample was 12.5%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

EXAMPLE 18

Meldonium creatinate (1:1; ×3H₂O). Mp. 227-228°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.38 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.03 (3H, s, NMe(creatine)); 3.22 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.92 (2H, s, NCH₂(creatine)). Initially H₂O content in the sample was 15.8%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 18% due to absorbed water.

EXAMPLE 19

Meldonium sulfate (1:1). T_m 98-100°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.62 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Found, % C: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Calculated: C 29.50, H 6.60; N 11.47; S 13.13. Initially H₂O content in the sample was 1.4189%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 20% due to absorbed water.

EXAMPLE 20

Meldonium magnesium succinate (1:1:1; ×2H₂O). (see Meldonium-magnesium tartrate). Mp. 135-140°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.39 (2H, t, CH₂COO⁻); 2.46 (4H, s, -CH₂-CH₂(succin.ac.)); 3.22 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺). Found, %: C 36.66; H 7.28; N 8.37. Calculated: C 37.23; H 6.87; N 8.68. Initially H₂O content in the sample was 10.1215%; after 24 hours maintenance at 100% humidity sample mass increased by 20% due to absorbed water.

EXAMPLE 21

Meldonium magnesium citrate (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$) (see Meldonium-magnesium tartrate). Mp. 195-200°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{ctr})}$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Found, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96. Calculated: C 36.34; H 6.10; N 7.06. Initially H_2O content in the sample was 9.45%; after 24 hours maintenance at 100% humidity the sample diffused.

EXAMPLE 22

Meldonium citrate (1:1). Mp. 90-95°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{ctr})}$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

EXAMPLE 23

Meldonium citrate (2:1) Mp. 101-107°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{ctr})}$); 3.26 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

EXAMPLE 24

Meldonium succinate (1:1). Mp. 95-100°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin ac})$); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

EXAMPLE 25

Meldonium succinate (2:1). Mp. 103-107°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2\times\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin ac})$); 3.29 (4H, t, $2\times\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

EXAMPLE 26

Meldonium adipate (2:1). Mp. 110-114°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2\times\text{CH}_{2(\text{adip})}$); 2.28-2.39 (4H, m, $2\times\text{CH}_{2(\text{adip})}$); 2.45 (4H, t, $2\times\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 3.24 (4H, t, $2\times\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 3.34 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

EXAMPLE 27

Meldonium tartrate (1:1). Mp. 100-107°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}_{2(\text{tartr.aa.})}$).

EXAMPLE 28

Meldonium lactate (1:1). Mp. 110-114°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 1.33-1.48 (3H, m, Me_(lact.ac.)); 2.50 (2H, t, CH₂COO⁻); 3.26 (2H, t, CH₂_(miller)); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 4.21 (1H, q, CH_(lact.ac.)).

This invention relates also to pharmaceutical formulations containing at least one of the Meldonium salts described herein as pharmaceutical active and pharmaceutically acceptable solid or liquid excipients used in drug dosage form production. Solid formulations suitable for producing dosage forms of oral introduction as well as syrups and solutions containing the claimed salts and excipients are preferable.

In case when the active substance(s) is (are) inserted into tablets, caplets, pills, granules, powders, or capsules, they shall contain a Meldonium salt from 0,5 to 5 gr. per tablet, caplet, pill, capsule or one portion of powder or granules.

The following non-limiting examples illustrate the pharmaceutical formulation of salts for solid formulation

EXAMPLE 29 Formulation for manufacturing tablets:

A Meldonium salt	500 mg
according to the invention	
Starch	20 mg
Talc	10 mg
Ca-stearate	1 mg
Total	531 mg

The following non-limiting examples illustrate composition suitable for producing capsules is the following :

EXAMPLE 30

A Meldonium salt	500 mg
according to the invention	
Starch	66mg
Talc	26 mg
Ca-stearate	3 mg
Total	602 mg

In case if the active(s) are introduced by injections or orally by means of drops, a syrup or beverage, the pharmaceutical formulation shall contain a Meldonium salt according to this invention in a ratio of 0,5 to 60% by weight and a pharmaceutically admissible solvent, e.g. distilled water, an isotonic, glucose or buffer solution or mixtures of them.

The following non-limiting examples illustrate the pharmaceutical formulation of salts for injectable administration or/and orally administration:

EXAMPLE 31

Injection formulation:

A Meldonium salt	500 mg
according to the invention	
Water for injections	5ml

EXAMPLE 32

A syrup formulation:

A Meldonium salt	25.00 mg
according to the invention	
Methyl-p-hydroxybenzoate	0.20-0.60 g
Propyl-p-hydroxybenzoate	0.01-0.1 g
Propylene glycol	6.15-8.30g
Sorbit	120.00-150.50 g
Glycerine	10.00-15.00 g
Purified water	108ml
Total	250ml

In case of trans-dermal application of the active(s), it's (their) content in an cream, gel, solution, ointment or plaster shall be 0.5-40% by weight.

The following non-limiting examples illustrate the pharmaceutical formulation of salts for trans-dermal (local/topical) administration:

EXAMPLE 33

Gel formulation:

A Meldonium salt	10,00%
according to the invention	

WO 2005/012233

PCT/LV2004/000005

	12
Sodium starch glycollate type C,	4,00
Propylene glycol	2,00
Fumaric acid	0,40
Purified vater	83,40

In the case the salt are administered rectally their content in a suppository or microenema accounts for 0.5 to 40 % by weight.

- - - - - -

13
CLAIMS

1. Meldonium salts of the general formula: $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ wherein X is an anion selected from the group consisting of hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate, hydrogen pamoate, orotate, galactarate, sulfate, dichloroacetate, hydrogen galactarate, fumarate, taurate, maleate, hydrogen aspartate, creatinate, hydrogen sulfate, magnesium succinate, hydrogen citrate, citrate, succinate, hydrogen succinate, adipinate, hydrogen tartrate and lactate anions
2. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen phosphate
3. A salt of claim 1 is meldonium fumarate
4. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen fumarate
5. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen oxalate
6. A salt of claim 1 is meldonium maleate
7. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen maleate
8. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen pamoate
9. A salt of claim 1 is meldonium orotate
10. A salt of claim 1 is meldonium dichloroacetate
11. A salt of claim 1 is meldonium galactarate
12. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen galactarate
13. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen aspartate
14. A salt of claim 1 is meldonium creatinate
15. A salt of claim 1 is meldonium sulphate
16. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen sulphate
17. A salt of claim 1 is meldonium citrate
18. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen citrate
19. A salt of claim 1 is meldonium succinate
20. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen succinate
21. A salt of claim 1 is meldonium magnesium succinate

22. A salt of claim 1 is meldonium adipinate
23. A salt of claim 1 is meldonium taurate
24. A salt of claim 1 is meldonium hydrogen tartrate
25. A salt of claim 1 is meldonium lactate
26. The pharmaceutical composition comprising one of salts from claim 1, which is intended for oral or sublingual administration and is in the form of tablets, with or without coating, capsules, caplets, dragees, granules, powder or solution, which contain 0.01-0.5 g of the active system in every tablet, capsule, dragee, granule or powder dose, or also as a 0.5-40% solution or syrup for oral administration.
27. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following: stearic acid and its salts, lactose, glucose, saccharose, starch, talc, vegetable oils, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, aerosil, aromatizers, flavoring agents, colorants, ethyl alcohol and water.
28. The pharmaceutical composition according to claim 1, which is intended for parenteral administration and is in a solution for injection, which contains 0.5-40% by weight of the active system and a pharmaceutically acceptable solvent.
29. The pharmaceutical composition according to claim 28, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from the group consisting of one or more of the following: distilled water, isotonic solution, buffer solution and glucose solution.
30. The pharmaceutical composition according to claim 1, which is intended for transcutaneous administration of the active system in the form of an ointment, cream, gel, solution or plaster, which contains 0.5-40% by weight of the active system, and a pharmaceutically acceptable carrier.
31. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following: water, polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators, stabilizers, porous polymer material, dimethylsulphoxide, alcohol and water.
32. The pharmaceutical composition according to claim 1, which is intended for rectal administration of the active system in the form of suppositories or microenema, which contains 0.5-40% by weight of the active system and a pharmaceutically acceptable carrier.

33. The pharmaceutical composition according to claim 32, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following: water, polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators and stabilizers.
34. Use of Meldonium salt of the general formula: $X(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ wherein X^- is an anion selected from the group consisting of mono-substituted fumaric acid, mono-substituted phosphoric acid, mono-substituted oxalic acid, mono-substituted maleic acid and mono- and/or di-substituted galactaric, pantoic acids and orotic acid, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the 1 per day administration.
35. A process for producing of any of Meldonium salts of claim 1 of general formula:



wherein X^- is an anion selected from the group consisting of hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate, hydrogen pantoate, orotate, galactarate, sulfate, dichloroacetate, hydrogen galactarate, fumarate, taurate, maleate, hydrogen aspartate, creatinate, hydrogen sulfate, magnesium succinate, hydrogen citrate, citrate, succinate, hydrogen succinate, adipinate, hydrogen tartrate and lactate anions; and

- (a) dissolving in per se known manner Meldonium in water or other appropriate solvent, an equimolar quantity of a polybasic acid selected from the group of fumaric acid, phosphoric acid, aspartic acid, citric acid, lactic acid, maleic acid, oxalic acid, or orotic acid (the latter is taken in semi-molar quantity) is adding; and
- (b) the mixture is stirring at temperature from 20 to 50°C till the corresponding salt is formed; and
- (c) Meldonium salt is evaporating to dryness if necessary; and
- (d) in case of need the obtained salt recrystallising from a suitable solvent.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sales de meldonio, método para su preparación y composiciones farmacéuticas basadas en ellas.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con sales de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato de fórmula general X $(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ en donde X es un anión ácido seleccionado de entre el grupo compuesto por fosfato ácido, fumarato ácido, oxalato ácido, maleato ácido o pamoato ácido, orotato, galactarato, sulfato, dicloroacetato, galactarato ácido, fumarato, taurato, maleato, aspartato ácido, creatinato, sulfato, succinato de magnesio, citrato ácido, citrato, succinato, succinato ácido, adipinato, tartrato y lactato ácidos, los cuales se distinguen del dihidrato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato por la baja higroscopicidad o la elevada estabilidad térmica o su acción duradera. Esta invención también guarda relación con el método de preparación de dicha sal y con formulaciones farmacéuticas en cuya composición entran dichas sales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

EL 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato se revela en la Patente Estadounidense No. 4481218.

Es bien conocido que el 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato como dihidrato (sustancia que se conoce con el nombre internacional no protegido por marca o patente de meldonio) se usa ampliamente para controlar el cociente de la concentración de carnitina y gamma-butirotetrahidrofolato y, en consecuencia, la velocidad de la beta-oxidación de los ácidos grasos en el organismo (Dambrova M., Liepinsh E. , Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review.//Trends Cardiovasc. Med. -2002. -Vol. 12, No. 6.

P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. = Vol. 27,N.-7.-P.-621--636. Mildronate, Met-88. -Drugs Fut. 2001, 26 (1), p. 82).

Debido a estas propiedades, el meldonio (registrado bajo la marca comercial de "MILDRONATS ", "MILDRONATE", "MILJIPOHAT") goza de extensa aplicación en medicina como fármaco anti-isquémico y protector contra el estrés para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y otras patologías que involucran la isquemia tisular (R. S. Karpov, O. A. Koshelskaya, A. V. Vrublevsky, A. A. Sokolov, A. T. Teplyakov, I. Skarda, V. Dzerve, D. Klintsare, A. Vitols, I. Kalvinsh, L Matveyeva, D. Urbane. Eficacia y seguridad clínicas del Mildronato en pacientes con enfermedad cardiaca

isquémica e insuficiencia cardíaca crónica. Kardiologiya, 2000, Vol. 6, -P. 69-74.) No obstante, el meldonio como dihidrato adolece de inconvenientes esenciales, el principal de los cuales es su higroscopicidad bastante elevada. Ya después de las 24 horas mantenimiento al aire con una humedad de 100%, la masa del meldonio ha aumentado en 10% a causa de la absorción de agua, y la sustancia se ha transformado en un jarabe.

Otro problema esencial del meldonio tiene su origen en su periodo de vida media de eliminación que equivale a 4-10 horas en los seres humanos en tanto que el fármaco ha de ser utilizado 2-4 veces al día en la clínica (V. Dzerve. Mildron ts. PAS "Grindeks", 1999, p.1), aunque es aún más largo en los estudios realizados en ratas (K. Yoshisue, Y. Yamomoto, K. Yoshida, M. Saeki, Y. Minami, Y. Esumi, Y. Kawaguchi. Farmacocinética y destino biológico del 3-(2, 2,2-trimetilhidrazinio) propionato (MET-88), un novedoso agente cardioprotector, en la rata. Drug Metabolism and Disposition, Vol. 28, No 6, 687-694).

Dado que el meldonio dihidratado es inadecuado para la administración en dosis única oral diaria, uno de los objetivos de la presente invención fue encontrar otras formas farmacológicamente aceptables del meldonio que se puedan administrar en dosis única diaria. Es bien sabido que las sales de betaína de aminoácidos suelen tener una buena

solubilidad en agua. Si se seleccionan ácidos farmacológicamente aceptables, la farmacocinética de la reabsorción y la eliminación y la actividad biológica de estas sales por lo general no difiere mucho de los parámetros del compuesto inicial.

Además, el meldonio no es muy estable: cuando se calienta, rápidamente pierde el agua de los cristales hidratados. A su vez, la forma anhidra del meldonio es inestable y en extremo higroscópica. En dicha forma, este compuesto pronto se torna coloreado y adquiere un olor desagradable característico. Así pues, la higroscopicidad y la falta de estabilidad térmica del meldonio dihidratado suponen importantes desventajas que restringen las posibilidades de preparar diferentes formas de dosificación del fármaco para uso oral y externo. Además, el meldonio dihidratado se deshidrata activamente a temperaturas bajas, de 40-45°C. Esto significa que el almacenamiento confiable de las formas de dosificación de meldonio que contienen hidrato en cristales es bastante engorroso en países de clima caliente.

Dado que el meldonio dihidratado no es fácil de aplicar para producir formas de dosificación oral, otro de los objetivos de la presente invención fue encontrar otras sales farmacológicamente aceptables del meldonio que carezcan de higroscopicidad o que sean térmicamente estables y se puedan

almacenar en cualquier zona climática durante tiempo prolongado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las propiedades farmacocinéticas de las sales de meldonio prácticamente no difieren de las descritas para el meldonio. En consecuencia, el uso de de estas sales para preparar composiciones farmacéuticas al parecer no tiene desventajas en comparación con el meldonio.

Lo sorprendente ha sido encontrarse de improviso con que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos farmacéuticamente aceptables constituyen una excepción a este respecto; aunque son fácilmente solubles en agua, en esencia difieren del meldonio en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El descubrimiento fue asombroso porque no hay un argumento teórico que ayude a explicar por qué las sales de meldonio, que son fácilmente solubles en agua, tienen una reabsorción y una velocidad de eliminación diferentes de las del meldonio.

No obstante, logramos encontrar entre las sales arriba mencionadas algunas sales específicas de meldonio dotadas de farmacocinética y farmacodinámica apropiadas que hacen posible

47
48

su uso diario; éstas son: $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ en donde X es el anión de ácidos seleccionados de entre el grupo de ácido fumárico monosustituido, ácido fosfórico monosustituido, ácido oxálico monosustituido, ácido maleico monosustituido y ácidos galactárico o pamoico mono o bi-sustituidos y ácido orótico.

Es de conocimiento común que las betaínas de los aminoácidos son de ordinario sustancias relativamente estables. También es bien sabido que estos compuestos son fácilmente solubles en agua y que la actividad biológica de sus sales farmacológicamente aceptables no suelen diferir de la del compuesto inicial.

Con todo, el meldonio y las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos monobásicos, dibásicos y tribásicos tienen higroscopicidad igual o aún mayor que la del meldonio mismo. Más aún, muchos de ellos son del todo imposibles de preparar en forma cristalina porque forman jarabes que contienen cantidades variables de agua.

Las sales de ácidos tanto fuertes como débiles, a saber, sulfato, clorhidrato, acetato, lactato, citrato de meldonio, al igual que las sales de muchos otros ácidos farmacológicamente aceptables son higroscópicas. En consecuencia, se considera que el uso de estas sales para preparar composiciones farmacéuticas para uso oral no es preferible al uso del meldonio.

De forma por completo inesperada observamos que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos farmacéuticamente aceptables son excepcional a este respecto: probaron ser prácticamente no higroscópicas pero tener una fácil solubilidad en agua. Notamos que estos compuestos también son muy estables cuando se mantienen tanto a temperatura ambiente como a temperaturas de hasta 50°C durante periodos prolongados. De manera parecida, obtuvimos el resultado imprevisto de que dichos ácidos monobásicos específicos como el ácido erótico forman también una sal no higroscópica de meldonio. Todas las sales reivindicadas probaron ser más estables a la temperatura que el meldonio.

El meldonio administrado por vía oral está fácilmente biodisponible también a partir de estas sales; por tanto, estas sales son mucho más adecuadas para preparar diversas formas de dosificación medicamentosa que el meldonio higroscópico y térmicamente inestable. Se trata de un sorprendente descubrimiento porque no hay base teórica que permita suponer que existen diferencias entre orotato o las sales de ácidos polibásicos de meldonio, las cuales también son de fácil disolución en agua, y otras sales en lo que hace a la higroscopicidad.

Ya que no son higroscópicas o tienen mayor estabilidad térmica, estas sales son fáciles de manipular y son adecuadas

49
50

para la manufactura de formas sólidas de administración. Sus soluciones acuosas son menos ácidas que las de los cloruros correspondientes: por tanto, estas sales también resultan más apropiadas para la manufactura de formas de administración inyectable. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la preparación de las sales conforme a la presente invención.

EJEMPLO 1

Se pueden aplicar los siguientes métodos para la preparación de estas sales.

El meldonio se disuelve en agua o en otro solvente adecuado, se le añade una cantidad equimolar de un ácido polibásico seleccionado de entre el grupo compuesto por ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido aspártico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, o ácido orótico (este último tomado en cantidad semi-molar), y la mezcla se agita a una temperatura de 20 a 50°C hasta cuando se forma la sal correspondiente. En la segunda etapa tecnológica, las sales de meldonio se evaporan hasta que se secan de ser necesario. En la tercera etapa tecnológica, en caso de necesidad las sales obtenidas se vuelven a cristalizar a partir de un solvente adecuado.

EJEMPLO 2

Las sales mencionadas también se pueden preparar a partir de los intermediarios de la producción de las sales de meldonio correspondientes, a saber, los ésteres metílico o etílico del 3-(2,2,2, trimetilhidrazinio) propionato, éste último habiendo sido calentado junto con los ácidos correspondientes en soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas, y los consiguientes tratamiento, educación y purificación se llevan a cabo por analogía con el primer método de preparación.

EJEMPLO 3

Método de preparación de una sal a partir de meldonio dihidratado. El meldonio y el ácido correspondiente se disuelven en una pequeña cantidad de agua a 40-50°C bajo agitación. La solución que se obtiene se evapora al vacío a 40-50°C. Se añaden acetona o acetonitrilo a la masa así formada (que de predominio es un jarabe viscoso), y la mezcla se ralla. La masa cristalina precipitada se agita en acetona o acetonitrilo durante varias horas, se filtra, se lava con acetona o acetonitrilo, se seca al vacío a temperatura ambiente.

La higroscopicidad de la muestra se comprueba mediante la determinación del contenido de H₂O antes de la prueba y después de 24 horas de mantenimiento a una humedad del 100% (guardado en un recipiente cerrado sobre agua). En estas condiciones, el

\$
52

meldonio absorbe 10% de agua (y por ello la masa aumenta) en 24 horas. El contenido de agua se determina mediante titulación con el método de Fischer; en los casos en que se forma un jarabe el contenido de agua se determina mediante el incremento de masa de la muestra.

La invención que se reivindica se ilustra, pero no está restringida, mediante los siguientes ejemplos de sales obtenidos por medio del método anterior:

EJEMPLO 4

Orotato de meldonio (1: 1). Mp. 211-214°C. ¹H espectro NMR (D₂O), 5, ppm: 2,56 (2H, t, CH₂COO⁻); 3,29 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, Me₃N⁺); 6,18 (1H, s, -CH=); Encontrado, %: C 43,78; H 6,01; N 18,48. Calculado, %: C 43,71; H 6,00; N 18,53.

En un comienzo el contenido de H₂O en la muestra era de 0,3919%; después de 24 horas a una humedad de 100% no sufrió cambios.

EJEMPLO 5

Fosfato de meldonio (1 :1). Mp. 158-160 C. ¹H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,60 (2H,t,CH₂COO); 3,31 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s. Me₃N⁺). Encontrado, %: C 29,64; H 7,05; N 11,33 Calculado, %: C 29,51; H 7,02; N 11,47. El contenido inicial

82
53

de H₂O en la muestra era de 0,0762%; después de 24 horas a humedad de 100% no sufrió cambios.

EJEMPLO 6

Fumarato de meldonio (1 :1). Mp. 140-142 C. IH espectro NMR, 6, ppm: 2,57 (2H, t, CH₂); 3,29 (2H t CH₂); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 6,72 (2H, s, -CH=CH-). Encontrado, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Calculado %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 0,18%; después de 24 horas a humedad de 100% no sufrió cambios.

EJEMPLO 7

Oxalato de meldonio (1: 1). Mp. 123-125 C 1H espectro NMR (D₂O), 8, ppm 2,61 (2H, t, CH₂COO-); 3,30 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, Me₃N+). Encontrado, %: C 40,86; H 6,82; N 11,78. Calculado, %: C 40,68; H 6,83; N 11,86. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 0,1661%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 3,1211%.

EJEMPLO 8

Maleato de meldonio (1:1). Mp. 98-100 C tH espectro NMR (D₂O), 8, ppm : 2,60 (2H, t, CH₂COO); 3,31 (2H, t, NCH₂); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 6,35 (2H, s, -CH=CH-). Encontrado, %: C 45,93; H 6,95; N 10,65. Computado, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. El

53
54

contenido inicial de H_2O en la muestra era de 0,387%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 4,6844%.

EJEMPLO 9

Mucato de meldonio (galactarato; 2:1; $\times H_2O$). Mp. 152-154
C. H espectro NMR (D_2O), δ , ppm: 2,46 (4H, t, $2 \times CH_2COO^-$); 3,26 (4H, t, $2 \times NCH_2$); 3,35 (18H, s, $2 \times Me_3N^+$); 3,98 y 4,31 -dos unidades de protones de baja intensidad de ácido múico;
Encontrado, %: C 42,13; H 7,58; N 10,77. Calculado, %: C 41,53; H 7,75; N 10,76. El contenido inicial de H_2O en la muestra era de 3,0414%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 7,6830%.

EJEMPLO 10

Pamoato de meldonio (1:1; $\times H_2O$). Se mezclan meldonio (5,46 g, 30 mmol) y ácido pámico (5,82 g, 15 mmol) con agua y acetona (15 + 15 mL); la suspensión así formada se evapora, a la masa viscosa residual se le añaden 30-40 mL de tolueno, se ralla y se repite la evaporación. Si el residuo tiene un grado insuficiente de sequedad, se repite el tratamiento con tolueno. Mp. 128-133 C (descomp.). ^1H espectro NMR (DMSO- d_6), δ , ppm: 2,41 (2H, t, CH_2COO^-); 3,14 (2H, t, CH_2N); 3,25 (9H, s, Me_3N^+); 4,75 (2H, s, $-CH_2-(pam.)$); 7,12 (2H, t, Harom); 7,26 (2H, td. Harom); 7,77 (2H, d. Harom); 8,18 (2H, d. Harom);

54
55

8,35 (2H, s, Harom). Encontrado, % : C 62,90; H 5,83; N 4,98. Calculado, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 1,71%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100%, la masa de la muestra aumentó en 9% debido al agua absorbida.

EJEMPLO 11

Sulfato de meldonio (2:1). Tm 80-182 C (descompl.). 1H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,60 (4H, t, 2 × CH₂COO); 3,30 (4H, t, 2 × CH₂N); 3,35 (18H, s, 2 × MeSNF). Encontrado, %: C 37,08; H 7,73; N 14,29; S 8,20. Calculado, %: C 36,91; H 7,74; N 14,35; S 8,21. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 0,313%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 11,8% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 12

Dicloroacetato de meldonio (1:1). Mp. 86-88 C. 1H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,61 (2H, t, CH₂COO-); 3,31 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 6,05 (1 H, s, -CHCl₂). Encontrado, %: C 35,13; H 5,85; N 10,10. Calculado, %: C 34,92; H 5,86; N 10,18. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 1,17%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100%, la masa de la muestra aumentó en 12% debido al agua absorbida.

EJEMPLO 13

Mucato de meldonio (galactarato; 1:1). Mp. 152-154 C. ¹H espectro NMR (D₂O), 6, ppm: 2,47 (2H, t, CH₂COO-); 3,26 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 3,71 y 3,98 dos unidades de protones de baja intensidad del ácido mícico que es levemente soluble. Encontrado, %: C 40,22; H 6,75; N 7,75%. Calculado, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86. el contenido inicial de H₂O en la muestra era de 1,98%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 12,8%.

EJEMPLO 14

Fumarato de meldonio (2:1). Mp. 156-1 58 C. ¹H espectro NMR (D₂O), 8, ppm : 2,53 (4H t 2 × CH₂ d); 3,29 (4H, t, 2×(eid)); 3,35 (18H, s, 2 × Me₃N+); 6,65 (2H, s, -CH=CH- (fum. ao.)). Encontrado, %: C 46,68; H 7,91; N 13,69. Calculado, %: C 47,05; H 7,90; N 13,72. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 1,5136%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 13,4707%.

EJEMPLO 15--

2-aminoetanosulfonato de meldonio (taurato; 1:1; × 1,5 H₂O). Mp. 190-193 C (con descomp.). ¹H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,38 (2H, t, CH₂COO-); 3,18-3,30 (4H, m, NCH₂ (meld) + CH₂ (taur)) 3,34 (9H, s, Me₃N); 3,42 (2H, t, CH₂ (taur.)). Encontrado, %: C 32,40; H 8,16; N 13,98; S 10,60. Calculado,

56
57

%: C 32,21; H 8,11; N 14,08; S 10,75. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 9,4824%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% era de 17,0854%.

EJEMPLO 16

Maleato de meldonio (2:1). Mp. 104-106 C. ¹H espectro NMR (D₂O), ppm: 2,54 (4H, t, CH₂COO-); 3,30 (4H, t, CH₂N); 3,35 (18H, s, Me₃N+); 6,42 (2H, s, -CH=CH-). Encontrado, %: C 46,59; H 7,88; N 13,50. Calculado: C 47,05; H 7,90; N 13,72. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 1,3595%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 18% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 17

L-(+)-aspartato de meldonio (1:1; × 2H₂O). Mp, 146-148 C. ¹H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,49 (2H, t, CH₂COO-); 2,70-2,99 (2H, m, CH₂ (asp.)) 3,27 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, MeSN); 3,95 (1 H, dd, CHNH₂). Encontrado, %: C 37,71; H 7,85; N 13,03. Calculado, %: C 38,09; H 7,99; N 13,33. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 12,5%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 18% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 18

57
58

Creatinato de meldonio (1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). Mp. 227-228 C (descomp.). ^1H espectro NMR (D_2O), δ , ppm: 2,38 (2H, t, CH_2COO^-); 3,03 (3H, s, NMe (creatina)); 3,22 (2H, t, CH_2N); 3,35 (9H, s, Me_3N^+); 3,92 (2H, s, NCH_2 (creatina)). El contenido inicial de H_2O en la muestra era de 15,8%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 18% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 19

Sulfato de meldonio (1:1). Tm 98-100 C. ^1H espectro NMR (D_2O), δ , ppm: 2,62 (2H, t, CH_2COO^-); 3,31 (2H, t, CH_2N); 3,35 (9H, s, Me_3N^+). Encontrado, % C: C 29,23; H 6,57; N 11,17; S 13,10. Calculado: C 29,50; H 6,60; N 11,47; S 13,13. El contenido inicial de H_2O en la muestra era de 1,4189%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 20% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 20

Succinato magnésico de meldonio (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (véase el tartrato magnésico de meldonio). Mp. 135-140 C (descomp.). ^1H espectro NMR (D_2O), δ , ppm: 2,39 (2H, t, CH_2COO^-); 2,46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3,22 (2H, t, CH_2N); 3,35 (9H, s, Me_3N^+). Encontrado, %: C 36,66; H 7,28; N 8,37. Calculado: C 37,23; H 6,87; N 8,68.

El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 10,1215%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la masa de la muestra aumentó en 20% a causa del agua absorbida.

EJEMPLO 21

Citrato magnésico de meldonio (1:1:1; x 2H₂O) (véase el tartrato magnésico de meldonio). Mp. 195-200 C (descomp.). 1H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,48 (2H, t, CH₂COO-); 2,75 (4H, dd, 2xCH₂(citr.)); 3,26 (2H, t, CH₂N); 3,34 (9H, s, Me₃N+). Encontrado, %: C 36,58; H 6,09; N 6,96. Calculado : C 36,34; H 6,10; N 7,06. El contenido inicial de H₂O en la muestra era de 9,45%; después de 24 horas de mantenimiento a una humedad de 100% la muestra se difundió.

EJEMPLO 22

Citrato de meldonio (1:1). Mp. 90-95 C (descomp.). 1H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 2,56 (2H t CH₂COO-); 2,85 (4H, dd, 2 x CH₂ (citr.)); 3,28 (2H, t, CH₂N); 3,35 (9H, s, Me₃N+).

EJEMPLO 23

Citrato de meldonio (2:1). Mp. 101-107 C (descomp.). 1H espectro NMR (D₂O), 8 ppm, 2,51 (4H t, 2 x CH₂COO-); 2,81 (4H, dd, 2 x CH₂ (citr.)); 3,26 (4H, t, 2 x CH₂N); 3,35 (18H, s, 2 x Me₃N+).

89
60

EJEMPLO 24

Succinato de meldonio (1:1). Mp. 95-100 C (descomp.). ¹H espectro NMR (D2O), ppm: 2,51 (2H, t, CH₂ (meldon.)); 2,60 (4H, s, -CH₂-CH₂-(succin. ac.)); 3,27 (2H, t, CH₂ (meldon.)); 3,35 (9H, s, Me₃N+).

EJEMPLO 25

Succinato de meldonio (2:1). Mp, 103-107 C (descomp.). ¹H espectro NMR (D2O), 8, ppm: 2,47(4H, t, 2 × CH₂ (meldon.)); 2,59 (4H, s, -CH₂-CH₂- (succin. ac.)); 3,29 (4H, t, 2 × CH₂ (meldon.)); 3,35 (18H, s, 2 × Me₃N+)).

EJEMPLO 26

Adipinato de meldonio (2: 1). Mp. 110-114 C (descomp.). ¹H espectro NMR (D2O), 8, ppm: 1,55-1,70 (4H, m, 2 × CH₂ (adip.)); 2,28-2,39 (4H, m, 2 × CH₂ (adip.)); 2,45 (4H, t, 2 × CH₂ (meldon.)); 3,24 (4H, t, 2 × CH₂ (meldon.)); 3,34 (18 H, s, 2 × Me₃N+).

EJEMPLO 27

Tartrato de meldonio (1:1). Mp. 100-107 C (descomp.). ¹H espectro NMR (D2O), 8, ppm: 2,57(2H, t, CH₂COO-); 3,29 (2H, t, CH₂ (meldon.)); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 4,55(2H, s, CH (tart. ac.)).

EJEMPLO 28

~~50~~
61

Lactato de meldonio (1:1). Mp. 110-114 C (descomp.). ¹H espectro NMR (D₂O), 8, ppm: 1,33-1,48 (3H, m, Mepact. ae.)); . 50 (2H, t, CH₂COO-); 3,26 (2H, t, CH₂ (mivar.)); 3,35 (9H, s, Me₃N+); 4,21 (1H, q, CH (láctico)).

La presente invención también guarda relación con formulaciones farmacéuticas que contienen cuando menos una de las sales de meldonio aquí descritas como farmacéuticamente activas y excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables que se usan en la producción de formas de dosificación de fármacos. Son preferibles las formulaciones sólidas idóneas para producir formas de dosificación para administración oral así como los jarabes y las soluciones que contienen las sales y excipientes reivindicados.

En caso de que la sustancia(s) activa(s) venga(n) integradas en tabletas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o cápsulas, contendrán una sal de meldonio de 0,5 a 5 g por tableta, comprimido, píldora, cápsula o una porción de polvo o gránulos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la formulación farmacéutica de sales para presentación sólida:

62

EJEMPLO 29 Formulación para la manufactura de tabletas: Una sal de meldonio de 500 mg conforme a la invención. Almidón 20 mg; talco 10 mg; estearato de calcio 1 mg; Total: 531 mg

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la composición idónea para producir cápsulas:

EJEMPLO 30 Una sal de meldonio 500 mg conforme a la invención. Almidón 66 mg; talco 26 mg; estearato de calcio 3 mg; Total: 602 mg

En caso de que la(s) sustancia(s) activa(s) se administre(n) en inyección o por vía oral por medio de gotas, jarabe o solución bebible, la formulación farmacéutica contendrá una sal de meldonio conforme a la presente invención en una proporción de 0,5 a 60% en peso y un solvente farmacéuticamente admisible, como, por ejemplo, agua destilada, una solución isotónica de glucosa o tampón o mezclas de las mismas.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la formulación farmacéutica de sales para administración inyectable o para administración oral:

EJEMPLO 31

Formulación para inyección:

Una sal de meldonio de 500 mg conforme a la invención

Agua para inyección 5 mL

EJEMPLO 32

Formulación en jarabe:

Una sal de meldonio de 25,00 mg conforme a la invención

P-hidroxibenzoato de metilo 0,20-0,60 g; p-hidroxibenzoato de

propilo 0,01-0,1 g Propileno glicol 6,15-8,30g

Sorbitol 120,00-150,50 g

Glicerina 10,00-15,00 g

Agua purificada 108mL

Total: 250mL

En caso de aplicación transdérmica de la(s) sustancia(s) activa(s), su contenido en una crema, gel, solución, pomada o emplasto será de 0,5-40% en peso. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la formulación farmacéutica de sales para administración transdérmica (local / tópica):

EJEMPLO 33

Formulación en gel:

Una sal de meldonio 10,00% conforme a la invención

Almidón glicolato de sodio 4,00 Tipo C

Propileno glicol 2,00

Ácido fumárico 0,40

Agua purificada 83,40

~~53~~
64

En caso de que la sal se administre por vía rectal, su contenido en un supositorio o microenema corresponde a 0,5 a 40 % en peso.

SA
b5

REIVINDICACIONES

1. Sales de meldonio de la formula general $X^{--}(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ donde X es una anión seleccionado de un grupo consistente de fosfato de hidrógeno, fumarato de hidrógeno, oxalato de hidrógeno, maleato de hidrógeno, pamoato de hidrógeno, orotato, galactarato, sulfato, dicloroacetato, galactarato de hidrógeno, fumarato, taurato, maleato, aspartato de hidrógeno, creatinato, sulfato de hidrógeno, succinato de magnesio, citrato de hidrógeno, citrato, succinato, succinato de hidrógeno, adipinato, tartrato de hidrógeno y aniones de lactato
- 2 Una sal de la reivindicación 1 es fosfato de hidrógeno de meldonio.
3. Una sal de la reivindicación 1 es fumarato de meldonio
- 4 Una sal de la reivindicación 1 es fumarato de hidrógeno de meldonio
5. Una sal de la reivindicación 1 es oxalato de hidrógeno de meldonio.
6. Una sal de la reivindicación 1 es maleato de meldonio.
7. Una sal de la reivindicación 1 es maleato de hidrógeno de meldonio
- 8 Una sal de la reivindicación 1 es pamoato de hidrógeno de meldonio
- 9 Una sal de la reivindicación 1 es orotato de meldonio

~~65~~
66

10 Una sal de la reivindicación 1 es dicloroacetato de meldonio

11. Una sal de la reivindicación 1 es galactato de meldonio

12. Una sal de la reivindicación 1 es galactato de hidrógeno de meldonio.

13 Una sal de la reivindicación 1 es aspartato de hidrógeno de meldonio.

14. Una sal de la reivindicación 1 es creatinato de meldonio

15. Una sal de la reivindicación 1 es sulfato de meldonio

16. Una sal de la reivindicación 1 es sulfato de hidrógeno de meldonio

17. Una sal de la reivindicación 1 es citrato de meldonio.

18. Una sal de la reivindicación 1 es citrato de hidrógeno de meldonio.

19. Una sal de la reivindicación 1 es succinato de meldonio

20. Una sal de la reivindicación 1 es succinato de hidrógeno de meldonio

21. Una sal de la reivindicación 1 es succinato de magnesio de meldonio

66
67

22. Una sal de la reivindicación 1 es adipinato de meldonio

23 Una sal de la reivindicación 1 es taurato de meldonio.

24 Una sal de la reivindicación 1 es taurato de hidrógeno de meldonio.

25. Una sal de la reivindicación 1 es lactato de meldonio.

26 La composición farmacéutica que comprende una de las sales de la reivindicación 1, que es formulada para administración oral o sublingual y es en al forma de tabletas, con o sin recubrimiento, cápsulas, grageas, gránulos, polvo o solución, la cual contiene 0.01 – 0 5 g del sistema activo en todas las dosis de tabletas, cápsulas, grageas, gránulos o polvo, y también como 0.5 –40 % de solución o jarabe para la administración oral.

27. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 26, donde el vehículo farmaceuticamente aceptable es seleccionado de un grupo consistente de uno o mas de los siguientes: ácido esteánico o sus sales, lactosa, glucosa, sacarosa, almidón, talco, aceites vegetales, glicoles de polietileno, celulosa microcristalina, aerosil, aromatizadores, agentes saborizantes, , colorantes, alcohol etil y agua

28. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 21, la cual es pretendida para administración oral y esta en una solución para inyección, la cual

contiene 0.5 - 40% en peso del sistema activa y un solvente farmacéuticamente aceptable

29. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 28, donde el solvente farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un grupo consistente de uno o mas de los siguientes: agua destilada, solución isotónica, solución amortiguadora y solución de glucosa.

30. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, la cual es pretendida para administración transcutánea del sistema activo en la forma de un ungüento, crema, gel, solución o emplastro, que contiene 0.5 - 40% en peso del sistema activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 30, donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un grupo consistente de uno o mas de los siguientes: agua, glicoles de polietileno 400, 1500 y 4000, aceites vegetales, grasas, glicerina, preservativos, emulsificadores, estabilizadores, materiales poliméricos porosos, dimetilsulfoxido, alcohol y agua

32. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, la cual es pretendida para administración rectal del sistema activo en la forma de supositorios o microenema que contienen 0.5 - 40% en peso del sistema activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un grupo consistente de uno o mas de los siguientes: agua, glicoles de polietileno 400, 1500 y 4000, aceites vegetales, grasas, glicerina, preservativos, emulsificadores y estabilizadores.

34. El uso de sales de meldonio de la formula general $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ donde X^- es un anión seleccionado de un grupo consistente de ácido fumánico mono sustituido, ácido fosfónico mono sustituido, ácido oxálico mono sustituido, ácido maleico mono sustituido y galactárico mono o di sustituido, ácido pamoico y ácido orótico, para la manufactura de una composición farmacéutica para una administración de 1 por día

35. Un proceso para producir cualquiera de las sales de meldonio de la reivindicación 1 de formula general:



Donde X^- es un anión seleccionado de un grupo consistente de fosfato de hidrógeno, fumarato de hidrógeno, oxalato de hidrógeno, maleato de hidrógeno, pamoato de hidrógeno, orotato, galactarato, sulfato, dicloroacetato, galactarato de hidrógeno, fumarato, taurato, maleato, aspartato de hidrógeno, creatinato, sulfato de hidrógeno, succinato de magnesio, citrato de hidrógeno, citrato, succinato, y

~~89~~
70

- (a) Disolviendo meldonio en agua u en otro solvente apropiado en la manera per se conocida, una cantidad equimolar del ácido polibásico seleccionado de un grupo de ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido aspártico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido orótico (el último es tomado en una cantidad semi-molar) es adicionada, y
- (b) La mezcla es agitada a una temperatura de 20 a 50 °C hasta que la sal correspondiente se forma; y
- (c) La sal de meldonio es evaporada para secarla si es necesario; y
- (d) En caso de necesidad recrystalizando la sal obtenida desde un solvente adecuado.

FCC//ID-000034/WPC14652
Cns C-2005-00015219

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/LV2004/000005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C243/12 C07C53/00 A61K31/205

CORRECTED VERSION

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 C07C A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5-017 611 A (BREMANIS GUNAR A ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21) the whole document -----	1-35
X	WO 97/06795 A (KALVINSH IVARS ; VEVERIS MARIS (LV)) 27 February 1997 (1997-02-27) the whole document -----	1-35
X	US 4 481 218 A (ASTAPENOK ELENA B ET AL) 6 November 1984 (1984-11-06) the whole document ----- -/--	1-35



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2005

Date of mailing of the international search report

16.03.2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lorenzo Varela, M.J.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/LV2004/000005

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AYUSHIEVA, S. TS. ET AL: "Iodide trimethylhydrazinium propionate in experimental hepatitis" XP002297883 retrieved from STN Database accession no. 2001:45250 abstract & VETERINARIYA (MOSCOW) , (11), 46-48 CODEN: VETNAL; ISSN: 0042-4846, 2000, -----	1-35
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IL'INA, O. P. ET AL: "Efficacy of iodide trimethylhydrazonium propionate in the case of thyroid gland hypofunction" XP002297884 retrieved from STN Database accession no. 2000:710269 abstract & VETERINARIYA (MOSCOW) , (8), 46-48 CODEN: VETNAL; ISSN: 0042-4846, 2000, -----	1-35
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SHUTOV, G. K. ET AL: "Regulating lupine growth" XP002297885 retrieved from STN Database accession no. 1983:121372 abstract & SU 978 808 A1 (INSTITUTE OF ORGANIC SYNTHESIS, ACADEMY OF SCIENCES, LATVIAN S.S.R., U) 7 December 1982 (1982-12-07) -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/LV2004/000005

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5017611	A	21-05-1991	SU 1680693 A1	30-09-1991
			CH 674360 A5	31-05-1990
			DE 3810264 A1	13-10-1988
			FR 2612922 A1	30-09-1988
			GB 2203147 A ,B	12-10-1988
			JP 6037450 B	18-05-1994
			JP 64000059 A	05-01-1989
WO 9706795	A	27-02-1997	LV 11727 A	20-04-1997
			LV 11727 B	20-08-1997
			WO 9706795 A1	27-02-1997
US 4481218	A	06-11-1984	SU 997646 A1	23-02-1983
			CH 642060 A5	30-03-1984
			DE 2953334 C1	19-04-1984
			DE 2953334 T0	04-12-1980
			GB 2057432 A ,B	01-04-1981
			JP 59018387 B	26-04-1984
			JP 55501056 T	04-12-1980
			WO 8001068 A1	29-05-1980
SU 978808	A1	07-12-1982	NONE	

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No
PCT/LV2004/000005International filing date (day/month/year)
15.07 2004Priority date (day/month/year)
04 08 2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C243/12, C07C53/00, A61K31/205Applicant
"GRINDEKS" PUBLIC JOINT STOCK COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☒ Box No II Priority
- ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



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

Authorized Officer

Lorenzo Varela, M.J
Telephone No +49 89 2399-8239



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/LV2004/000005

73
74

Box No. 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of.
 - a type of material.
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished
- 4 Additional comments

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/LV2004/000005

24
75

Box No. II Priority

- 1 ☒ The following document has not been furnished
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66 7(a)).
 - ☒ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis 1 and 66 7(b))
- Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date
- 2 ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis 1 and 64 1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date
- 3 ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17 1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date
- 4 Additional observations, if necessary

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	2-14,16-25
	No:	Claims	1,15,26-35
Inventive step (IS)	Yes	Claims	.
	No.	Claims	2-14,16-25
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-35
	No	Claims	.

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

- D1: US-A-5 017 611 (BREMANIS GUNAR A ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21)
D2: WO 97/06795 A (KALVINSH IVARS ; VEVERIS MARIS (LV)) 27 February 1997
(1997-02-27)
D3: US-A-4 481 218 (ASTAPENOK ELENA B ET AL) 6 November 1984 (1984-11-06)
D4: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; AYUSHIEVA, S. TS. ET AL: "Iodide trimethylhydrazinium
propionate in experimental hepatitis" XP002297883 retrieved from STN Database
accession no. 2001 45250
D5. DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US, IL'INA, O. P. ET AL: "Efficacy of iodide
trimethylhydrazonium propionate in the case of thyroid gland hypofunction"
XP002297884 retrieved from STN Database accession no. 2000:710269
D6. DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; SHUTOV, G. K. ET AL: "Regulating lupine growth"
XP002297885 retrieved from STN Database accession no. 1983.121372

1. The present application relates to meldonium salts of general formula $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ wherein X^- is an anion selected from the group consisting of hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate, hydrogen pamoate, orotate, galactarate, sulfate, dichloroacetate, hydrogen galactarate, fumarate, taurate, maleate, hydrogen aspartate, creatinate, hydrogen sulfate, magnesium succinate, hydrogen citrate, citrate, succinate, hydrogen succinate, adipinate, hydrogen tartrate and lactate anions. Pharmaceutical compositions containing them, the use of the mentioned meldonium salts for the manufacture of pharmaceutical compositions as well as a process for producing the mentioned meldonium salts by treatment of meldonium in a solvent with the corresponding acid are claimed as well.
2. D1 discloses ethyl-3-(2-ethyl-2,2-dimethylhydrazinium)-propionate salts and their use in the treatment of arrhythmia.

D4-D6). Furthermore, D1 discloses the beneficial effects of using salts of 3-(2,2,2trialkylhydrazinium)propionate instead of using directly 3-(2,2,2trialkylhydrazinium)propionate.

- 9.2. The provision of further salts of 3-(2,2,2trialkylhydrazinium)propionate would therefore be obvious for the skilled person in the art. Hence, an inventive step cannot be acknowledged. Inventive step could have only be acknowledged if the claimed salts would have provided any beneficial effect over known salt. However, an evidence of such a beneficial effect (comparative examples) is not available at the moment. Hence, inventive step cannot be acknowledged. The attention of the applicant is drawn to the fact that many salts disclosed in the examples have worse properties than meldonium dihydrate. Hence, there is not only lack of evidence of the provision of a beneficial effect over known salts of meldonium but as well over meldonium itself.

Further comments

10. The examples 5, 7 and 10 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.
11. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1, D2 and D4-D6 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
12. When filing amended claims the applicant should at the same time bring the description into conformity with the amended claims.
13. In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 19(2) and 34(2) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, irrespective of whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based.

If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/LV2004/000005

handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed

38
79

2/9 - (C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1506

AN - 2001:45250 CAPLUS

DN - 135:102495

TI - Iodide trimethylhydrazinium propionate in experimental hepatitis

AU - Ayushieva, S. Ts.; Ubasheev, I. O.; Il'ina, O. P.

CS - Buryatskii Inst. Obshchei i Eksp. Biol., SO RAN, Russia

SO - Veterinariya (Moscow) (2000), (11), 46-48

CODEN: VETNAL; ISSN: 0042-4846

PB - Kolos

DT - Journal

LA - Russian

AB - Iodide-3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate has a manifested therapeutic, hepatoprotectoral effect, favors development of regeneration processes in a liver, activation of Kupffer's cells, thereby ensuring formation of mononuclear infiltrates which bear a hepatoprotection and accelerating reparative regeneration.

IT - 85107-78-4

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse), BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)

(iodide trimethylhydrazinium propionate in exptl. hepatitis)

RN - 85107-78-4 CAPLUS

CN - Hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, iodide (9CI) (CA INDEX NAME)



I ~

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**
(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

"GRINDEKS" PUBLIC JOINT STOCK
COMPANY
Krustpils street
53
LV-1057 Riga
Latvia

Date of mailing (day/month/year) 17 August 2004 (17.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference G-x/MELD	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/LV2004/000005	International filing date (day/month/year) 15 July 2004 (15 07.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 August 2003 (04 08.2003)
Applicant "GRINDEKS" PUBLIC JOINT STOCK COMPANY et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 3 (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
04 Augu 2003 (04.08.2003)	P-03-88	LV	10 Augu 2004 (10.08.2004)
04 Augu 2003 (04.08.2003)	P-03-87	LV	10 Augu 2004 (10.08.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No (41-22) 338.87 20	Authorized officer Martine THEVENOT Telephone No (41-22) 338 9615
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

"JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS"
Krustpils street 53
LV-1057 Riga
Latvia

Date of mailing (day/month/year) 13 October 2005 (13.10.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference G-x/MELD	
International application No. PCT/LV2004/000005	International filing date (day/month/year) 15 July 2004 (15.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning.

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address "GRINDEKS" PUBLIC JOINT STOCK COMPANY Krustpils street 53 LV-1057 Riga Latvia	State of Nationality LV	State of Residence LV
	Telephone No +371 7083205	
	Facsimile No +371 7083505	
	Teleprinter No	

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

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address "JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS" Krustpils street 53 LV-1057 Riga Latvia	State of Nationality LV	State of Residence LV
	Telephone No +371 7083205	
	Facsimile No +371 7083505	
	Teleprinter No	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No (41-22) 338.87.20	Authorized officer Pascal PIRIOU (Fax 338-87-20) Telephone No (41-22) 338 8198
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference G 1758 PG	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No PCT/LV2004/000005	International filing date (day/month/year) 15.07.2004	Priority date (day/month/year) 04.08.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C243/12, C07C53/00, A61K31/205		
Applicant "JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS" et al.		
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 3 sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.03.2005	Date of completion of this report 20.12.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Lorenzo Varela, M J Telephone No +49 89 2399-8239 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/LV2004/000005

82
83

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23 1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*

Description, Pages

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 received on 12.07.2005 with letter of 12 07 2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

33
84

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/LV2004/000005

Box No. 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	1-14
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes.	Claims	1-14
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Re Item V

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

- D1. US-A-5 017 611 (BREMANIS GUNAR A ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21)
D2: WO 97/06795 A (KALVINSH IVARS ; VEVERIS MARIS (LV)) 27 February 1997 (1997-02-27)
D3: US-A-4 481 218 (ASTAPENOK ELENA B ET AL) 6 November 1984 (1984-11-06)
D4. DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AYUSHIEVA, S. TS. ET AL: "Iodide trimethylhydrazinium propionate in experimental hepatitis" XP002297883 retrieved from STN Database accession no. 2001:45250
D5. DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IL'INA, O. P. ET AL: "Efficacy of iodide trimethylhydrazonium propionate in the case of thyroid gland hypofunction" XP002297884 retrieved from STN Database accession no. 2000.710269
D6: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SHUTOV, G. K ET AL: "Regulating lupine growth" XP002297885 retrieved from STN Database accession no. 1983:121372

1. The present application relates to meldonium salts of general formula $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ wherein X^- is an anion selected from the group consisting of dihydrogen phosphate, hydrogen fumarate and orotate anions. Pharmaceutical compositions containing them, the use of the mentioned meldonium salts for the manufacture of pharmaceutical compositions as well as a process for producing the mentioned meldonium salts by treatment of meldonium in a solvent with the corresponding acid are claimed as well.
2. D1 discloses salts of meldonium ethyl esters wherein the anions are chloride, bromide or iodide and their use in the treatment of arrhythmia.
3. D2 discloses 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate and its use in the treatment of blood flow disorders.

4. D3 discloses 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate and chloride, iodide, bromide or methanesulfonate salts of esters of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate. Its use as growth stimulator for animals and fowl are disclosed as well.
5. D4 discloses hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, iodide and its therapeutic, hepatoprotectoral effect.
6. D5 discloses hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, iodide and its therapeutic effect in the normalization of metabolism of the thyroid gland.
7. D6 discloses hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, iodide; hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, chloride; hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, (T-4)-tetraoxomolybdate(2-); hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, nitrate and hydrazinium, 2-(2-carboxyethyl)-1,1,1-trimethyl-, sulfate and their use in the regulation of lupine growth.

Novelty

8. The subject-matter of claims 1-14 is novel in the sense of Art. 33(2) PCT. None of the available documents of the prior art disclose the specific meldonium salts of general formula $X(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ wherein X is an anion selected from the group consisting of dihydrogen phosphate, hydrogen fumarate and orotate anions (see paragraphs 2-7 above). Therefore, pharmaceutical compositions containing them, the use of the mentioned meldonium salts for the manufacture of pharmaceutical compositions as well as a process for producing the mentioned meldonium salts are novel as well.

Inventive step

9. The subject-matter of claims 1-14 involves an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.
- 9 1. As acknowledged at pages 1 and 2 in the description (see D3-D6 as well), the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/LV2004/000005

meldonium salts known in the prior art have the drawbacks consisting of high hygroscopicity and low stability.

- 9.2. The problem to be solved in the application can be seen in the provision of meldonium salts with improved properties.
- 9.3. The problem is solved with meldonium salts of general formula $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ wherein X^- is an anion selected from the group consisting of dihydrogen phosphate, hydrogen fumarate and orotate anions which have lower hygroscopicity and toxicity than known meldonium salts. Hence, an inventive step is acknowledged.

Further comments

10. The examples 3 and 5-28 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.
11. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1, D2 and D4-D6 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
12. The description has not been adapted to the amended claims.

Printed: 04/08/2005

CLMSPATD

LV 02748338

MÜNCHEN
Plenzauer-Str. 2
D-81679 München
Tel.: +49- 89 9829 0272
Fax: +49- 89 9829 0273

RUSCHKE HARTMANN BECKER
MÜNCHEN - BERLIN
Anwaltssozietät

Patentanwälte
European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys
Dr. Ing. Hans Ruschke 1928-1998
Dipl.-Ing. Hans E. Ruschke
Dipl.-Chem. Dr. G. Hartmann

DR. G. HARTMANN et al. Plenzauerstr. 2, D-81679 München

European Patent Attorney
British Chartered Patent Agent
Paul Madgwick B.Sc. Consultant

Patentanwalt
European Trademark Attorney
Dipl.-Phys. Dr. Christian Seide
(Büro/Office Berlin)

Rechtsanwälte, Attorneys at Law
Horst Ch. Becker, DEA
Donata Gräfin von Kagenack

BÜRO/OFFICE BERLIN:
Kurfürstendamm 187
D-10707 Berlin

12.07.05
G 1758 PG

PCT/LV 2004/000 005..
Grindeks Public Joint Stock Co.

(NEW) CLAIMS

1. Meldonium salts having the general formula:



wherein $X^{\ominus}$ is an anion selected from the group consisting of dihydrogen phosphate, hydrogen fumarate and orotate anions.

2. A salt of claim 1 which is meldonium dihydrogen phosphate.
3. A salt of claim 1 which is meldonium hydrogen fumarate.
4. A salt of claim 1 which is meldonium orotate.
5. A process for producing the meldonium salts of any of claims 1 to 4 which process comprises
 - (a) dissolving in a manner known per se meldonium having the formula 3-(2,2,2-trimethyl hydrazinium) propionate in water or any other appropriate solvent;

G1758A1 DOC

e-mail mail@rmb-hartmann.de

Kto /Acc PA Dr G Hartmann - Postbank Mü

24162-808

- VAT No DE 130 393 827

AMENDED SHEET

- (b) adding an equimolar quantity of a polybasic acid selected from the group consisting of fumaric acid, phosphoric acid, and orotic acid;
- (c) stirring the mixture at a temperature of from 20 to 50°C until the corresponding salt is formed; and
- (d) evaporating the meldonium salt formed in step (c) to dryness, if necessary; and optionally recrystallising it from a suitable solvent.

6. A pharmaceutical composition comprising one of the salts of any of claims 1 to 5 as an active ingredient, which composition is intended for oral or sublingual administration and is in the form of tablets, with or without coating, capsules, caplets, dragees, granules, powder or solution, which composition contains from 0.5 to 5 g of the active ingredient in every tablet, capsule, dragee, granule or powder dose, or in the form of a 0.5-40% by weight solution or syrup for oral administration.

7. The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following members: stearic acid and its salts, lactose, glucose, saccharose, starch, talc, vegetable oils, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, aerosil, aromatizers, flavoring agents, colorants, ethyl alcohol and water.

8. A pharmaceutical composition comprising one of the salts of any of claims 1 to 5 as an active ingredient which composition is intended for parenteral administration and is in the form of a solution for injection, which composition contains from 0.5 to 40% by weight of the active ingredient and a pharmaceutically acceptable solvent.

9. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from the group consisting of one or more of the following members: distilled water, isotonic solution, buffer solution and glucose solution.

10. A pharmaceutical composition comprising one of the salts of any of claims 1 to 5 as an active ingredient which composition is intended for transcutaneous ad-

ministration and is in the form of an ointment, cream, gel, solution or plaster, which composition contains from 0.5 to 40% by weight of the active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following members: water, polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators, stabilizers, porous polymer material, dimethylsulphoxide, alcohol and water.

12. A pharmaceutical composition comprising one of the salts of any of claim 1 to 5 as an active ingredient which composition is intended for rectal administration and is in the form of suppositories or microenema, which composition contains from 0.5 to 40% by weight of the active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of one or more of the following members: water, polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators and stabilizers.

14. Use of the meldonium salt of any of claims 1 to 5 for the manufacture of a pharmaceutical composition for once per day administration.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

90
92

REIVINDICACIONES

1. Sales de meldonio que tienen la fórmula general:



en donde X" es un anión seleccionado de entre el grupo compuesto por fosfato dihidrogenado, fumarato hidrogenado y aniones de orotato.

2. Una sal de la reivindicación 1 que es fosfato de meldonio dihidrogenado.
3. Una sal de la reivindicación 1 que es fumarato de meldonio hidrogenado
4. Una sal de la reivindicación 1 que es orotato de meldonio.
5. Un proceso para producir las sales de meldonio de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual proceso comprende.
 - (a) disolver de una forma conocida *per se* el meldonio que tiene la fórmula 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato en agua o en cualquier otro solvente apropiado;
 - (b) añadir una cantidad equimolar de un ácido polibásico seleccionado de entre el grupo compuesto por ácido fumárico, ácido fosfórico y ácido orótico;
 - (c) agitar la mezcla a una temperatura de entre 20 y 50°C hasta cuando se forma la sal correspondiente, y evaporar la sal de meldonio formada en el paso (c) hasta cuando se seque, si es necesario, como opción, volver a cristalizar a partir de un solvente adecuado.
6. Una composición farmacéutica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, la cual composición tiene por objeto ser administrada por vía oral o sublingual y se encuentra en forma de tabletas, con o sin recubrimiento, cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, polvo o solución, la cual composición contiene de 0,5 a 5 g del ingrediente activo en cada dosis en tableta, cápsula, gragea, gránulo o polvo, o en la forma de una solución o jarabe 0,5-40% en peso para administración oral.

- 7 La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 6, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por uno o más de los siguientes integrantes. ácido esteárico y sus sales, lactosa, glucosa, sacarosa, almidón, talco, aceites vegetales, polietileno glicoles, celulosa microcristalina, aerosil, aromatizantes, saborizantes, colorantes, alcohol etílico y agua.
- 8 Una composición farmacéutica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, la cual composición tiene por objeto la administración parenteral y se encuentra en forma de una solución para inyección, la cual composición contiene de 0,5 a 40% en peso del ingrediente activo y un solvente farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 8, en donde el solvente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por uno o más de los siguientes integrantes: agua destilada, solución isotónica, solución tampón y solución de glucosa
- 10 Una composición farmacéutica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, la cual composición tiene por objeto la administración transcutánea y se encuentra en forma de pomada, cataplasma, gel, solución o emplasto, la cual composición contiene de 0,5 a 40% en peso del ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 10, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por uno o más de los siguientes integrantes: agua, polietileno glicoles 400, 1500 y 4000, aceites vegetales, grasas, glicerina, preservantes, emulsionantes, estabilizadores, material polimérico poroso, dimetilsulfóxido, alcohol y agua.

92
94

12. Una composición farmacéutica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo, la cual composición tiene por objeto la administración rectal y se encuentra en forma de supositorios o microenema, la cual composición contiene de 0,5 a 40% en peso del ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 12, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por uno o más de los siguientes integrantes: agua, polietileno glicoles 400, 1500 y 4000, aceites vegetales, grasas, glicerina, preservantes, emulsionantes y estabilizadores
14. El uso de la sal de meldonio de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la manufactura de una composición farmacéutica para administración una vez al día.

FCC//ID-000035/WPC14652

Cns C-2006-00000037

94
95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 06009551 00000000
Fecha (AMD): 2006-02-01 17:23:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NALI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 94

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 1.939
FECHA : ENERO 10 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27483193	10/01/2006	38,448,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 140652-841-001-3



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 06009551 00000000

Folios: 94

Fecha (AMB): 2006-02-01 17:23:18

Tramite : 011 PCT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

95
96

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PCT

PATENTE DE INVENCION (X)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(X)
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

97

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 96

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS

REFERENCIA	Radicación No.	06 9551
	Solicitud internacional	LV2004/000005
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	211
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

23 MAR. 2006

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

jramos