



No. 13-019553- -00005-0000

Fecha: 2013-11-06 09:44:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 14

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM.

E.

S.

D.

REF:

Expediente 13-019-553

TÍTULO SOLICITADO:

"VALSARTAN ALTAMENTE CRISTALINO."

PUBLICACIÓN:

Gaceta 667 de 15/05/2013, N° de publicación 580.

PRIORIDAD:

US 61/370,285 de 03/08/2010

SOLICITANTE:

NOVARTIS AG.

APODERADO:

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

TRÁMITE:

SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 12 de agosto de 2013, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16, 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

- ✓ En primer lugar, advertimos en nuestro memorial de oposición, que la reivindicación 6 contraviene lo estipulado por la Decisión 486, toda vez que pretende proteger un método de tratamiento para la hipertensión o presión sanguínea elevada que comprende administrar una composición en una cantidad farmacéuticamente efectiva, por lo cual no debe ser aceptada por ese despacho.
- ✓ Posteriormente, enfatizábamos en que el capítulo reivindicatorio en su totalidad fue presentado con graves deficiencias en cuanto a claridad toda vez que está comprendido solamente por reivindicaciones independientes sin conexión una con otra pues al ser presentados de esa manera, no tienen relación entre sí, mostrándose de forma totalmente ambigua e incongruente, induciendo a confusión y a libres y múltiples interpretaciones, con alcance ilimitado e inespecífico que no delimita correctamente la cantidad y/o tipo de formas cristalinas que pretende proteger.
- ✓ En el mismo sentido, llamamos la atención de ese Despacho sobre el hecho de que la reivindicación 1 pretende proteger una forma “altamente cristalina de valsartán”, caracterizándola escasamente por **un solo pico** de difracción en polvo de rayos X, y la reivindicación 2, fundamenta sus características esenciales **únicamente por su temperatura de punto de fusión**, lo cual es totalmente inadecuado y de alcance ilimitado, dado que si bien ninguna de las dos reivindicaciones tienen relación entre sí, ya que como lo dijimos desde un principio son INDEPENDIENTES, con uno de los parámetros reivindicados no se puede determinar si realmente la forma cristalina es nueva o tiene mérito inventivo.
- ✓ Situación similar sucede con la reivindicación 3 que pretende proteger una forma “altamente cristalina de valsartán” mediante la caracterización de **sólo 14 picos** leídos mediante un **método de identificación no identificado** y que a todas luces se evidencia insuficiente para determinar si lo reivindicado cumple o no con los requisitos de patentabilidad ya que, en primer lugar, el arte previo también presenta en diversos documentos múltiples formas polimórficas que no pueden diferenciarse con las de la presente solicitud en trámite y en segundo lugar cualquier experto medianamente versado en la



materia, sabe que un polimorfo se caracteriza apropiadamente por el patrón de difracción de Rayos X en polvo con **por lo menos 20 picos** correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares, por lo cual al reivindicarse de esta forma, el solicitante estaría pretendiendo exclusividad básicamente sobre cualquier sal o cristal de la sustancia, que muy probablemente ya pertenece con anterioridad al estado del arte.

- ✓ Señalamos también el hecho de que frente a idénticas pretensiones de patentamiento de formas cristalinas de diversas sustancias en las mismas condiciones, ese Despacho ha resuelto la negación de ciertas solicitudes por incumplir con los requisitos de patentabilidad y mencionamos algunos casos puntuales, por lo cual la solicitud en trámite bajo las mismas condiciones de las anteriores solicitudes denegadas tampoco podría pretender nivel inventivo al reivindicarse y caracterizarse de la misma manera, es decir, con tal escasez de datos que no permitiría al examinador distinguir si realmente se trata de cristales diferentes a los ya revelados por el arte previo más cercano en cada caso.
- ✓ En cuanto al análisis de los requerimientos de patentabilidad de la solicitud colombiana en trámite, encontramos que la misma carece de novedad y nivel inventivo si tenemos en cuenta que se encontraron dentro del estado de la técnica varios documentos que revelaron el mismo compuesto y sus sales, composiciones iguales con “vehículo farmacéuticamente aceptable” y los mismos procedimientos con su única característica esencial en cuanto al solvente, tal como se demuestra en documentos como:
 - La publicación internacional **WO 2007/069271 “Process for purification of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2’-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl – 4-ylmethyl]- amine”** del 21/06/2007 divulga procesos para la purificación del valsartán, para la preparación de sus formas amorfas, igualmente enseña varias sales e incluso provee nuevas sales del compuesto, tal cual como se pretende proteger por la presente solicitud colombiana en trámite.

Así mismo, la anterioridad mencionada ya solucionaba el problema técnico objetivo cuando se evidenció haber desarrollado procesos de purificación de valsartán a partir de los cuales se obtienen como resultado **cristales de alta pureza**, con un porcentaje de cristalinidad cercano al 100%.

Con respecto al proceso reivindicado y como lo indicamos más adelante, la única característica técnica esencial que lo diferencia con el estado de la técnica es el hecho de **escoger un éster como solvente** específico para llevar a cabo el procedimiento de obtención del cristal que se reivindica, ya que las operaciones pretendidas tales como calentar, agitar, separar y secar son comunes, obvias y conocidas, por lo tanto solo por una característica que se enseñó en la anterioridad en mención, “el solvente”, afirmamos con énfasis que tal proceso no es nuevo.

- El documento técnico “Remington Farmacia”, relacionado habitualmente por la Superintendencia para desvirtuar el nivel inventivo de ciertos compuestos cristalinos y sus procesos de obtención, enseña diversos procedimientos que pueden ser llevados a cabo para inducir la cristalización en forma metaestable, dentro de tales procedimientos se mencionan operaciones tales como fundir, congelar, super enfriar, calentar, sublimar, mezclar, agitar, disolver, mantener el compuesto en solvente, recrystalizar, suspender en licor madre, sembrar, precipitar, separar, secar, etc. tal como se pretende proteger en la solicitud colombiana en trámite, por lo cual reiteramos una vez más que todo aquello que fue realizado en el proceso de la reivindicación 4 de la presente solicitud colombiana en trámite, ya era conocido incluso a partir del documento técnico Remington de Farmacia (pág 2227) ya que era parte de los conocimientos básicos de cualquier experto medianamente versado en la materia.
- Frente a la pretensión de obtener protección sobre ciertas formas cristalinas de una sustancia activa, vale la pena reiterar que independientemente del compuesto de que se trate y de acuerdo al texto “Remington de farmacia”, dichas formas no son más que manifestaciones inherentes a la molécula misma y se entienden como la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de un sistema cristalino, en este caso nos referimos al valsartán, de tal forma que al saber que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de una misma sustancia, y conocer la publicación **WO**

2007/069271 en donde claramente se divulgaba el compuesto Valsartán y su capacidad de cristalizar cualquier persona del área se vería motivada a utilizar métodos iguales o similares a los revelados para tratar de hallar variantes o incluso los mismos compuestos que supuestamente obtuvo la solicitud.

- Reiteramos nuevamente que un compuesto cristalino no se puede caracterizar exclusivamente mediante su punto de fusión ya que no constituye de manera alguna una característica técnica que permita afirmar que dos compuestos difieren entre sí en algún sentido, máxime cuando los datos presentados por difracción de rayos X carecen de absoluto peso para que un examinador pueda concluir que los compuestos pretendidos no son los mismos que se obtuvieron con anterioridad.
- Por si no fuera suficiente, señalamos también la publicación **WO 2004/083192** "*Polymorphs of valsartan*" del 30 de Septiembre de 2004, que enseña diversas modalidades para obtener formas cristalinas y amorfas del valsartán, por **calentamiento** de la mezcla o **combinación** de valsartán con un solvente, seguida de **secado**, o por mezcla de una **suspensión** de valsartán y diferentes solventes, entre otras modalidades, para obtener los polimorfos de formas I, III, VI, VII, VIII, IX adicionales a los ya conocidos por la publicación **WO 2007/069271** en donde se encontraron sales de Cesio, Litio, estroncio y Calcio.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACION

Por si no fuesen suficientes los argumentos presentados en el escrito de oposición, queremos recalcar algunos aspectos adicionales a tener en cuenta y demostrar que existen más documentos que evidencian el incumplimiento de requisitos de patentabilidad por parte de la solicitud colombiana en trámite, veamos:

- La publicación internacional **WO 2007/017897** del 15 de febrero de 2007 y titulada "*Novel crystalline forms of (s)-N-(1-carboxy-2methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl -N - [2'-(1H-tetrazol- 5 - yl) bi - phenyl- 4- ylmethyl] - amine*", revela las nuevas formas cristalinas de valsartán denominadas A, B, C y D y sus solvatos, procesos de preparación, composiciones farmacéuticas

conteniendo tales polimorfos y sus usos medicinales. También se revelan en dicho documento nuevos procesos para obtener las formas más estables para la forma (I) de Valsartán enseñada con antelación en las publicaciones WO03/089417 y WO04/083192.

(abstract):

(57) Abstract: Disclosed herein is novel crystalline forms of Valsartan namely, a crystalline form designated as Form A, and its solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form B and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form C and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form D and its solvates thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these polymorphs and their use in medicine. The present invention further discloses a novel process for preparing a stable amorphous form of Valsartan and in this connection to amorphous form of Valsartan produced by such processes. The present invention also discloses a novel process for obtaining stable Form I crystals of Valsartan.

(...)

En los párrafos siguientes, la anterioridad es clara en enseñar que las propiedades de los estados sólidos, en este caso respecto al valsartán, puede ser modificada controlando las condiciones bajo las cuales el valsartán es obtenido en la forma sólida, de aquí que se reitera una vez más la obviedad de lo reivindicado por la solicitud:

(pág 2):

The present invention relates to the solid state physical properties of Valsartan. The solid state properties can be changed by controlling the conditions under which Valsartan is obtained in solid form. Solid state physical properties influence, for example, the flowability/fluidity of the milled solid. Flowability affects the ease with which the material is handled during processing into a pharmaceutical product/composition. When particles of the powdered compound do not flow past each other easily, a formulation specialist must take that fact into account in developing a tablet or capsule formulation, which may necessitate the use of glidants such as colloidal silicon dioxide, talc, starch or tribasic calcium phosphate in the preparation.

La anterioridad en mención reitera una vez más los conocimientos que habíamos destacado en la oposición respectiva y que hacen que una persona medianamente versada en la materia hubiese alcanzado fácilmente la solución al problema técnico que sugiere la solicitud encontrando "tal vez" alguna modificación dentro del proceso reivindicado para llegar a ella, cuando indica que las características físicas de un compuesto son influenciadas por la

conformación y orientación de las moléculas en la célula, lo cual define una forma polimórfica particular en una sustancia:

(pág 3):

medium and polymorphic changes can occur in presence of solvents. The solid state properties of a compound may also affect its behavior on compaction and its storage stability. The physical characteristics of a compound are influenced by the conformation and orientation of molecules in the unit cell, which defines a particular polymorphic form of a substance. The polymorphic form may give rise to different thermal behavior from that of the amorphous material or another polymorphic form.

(...)

A pesar que en la anterioridad mencionada se encontraron los polimorfos A, B, C y D, adicionales a aquellos de las anterioridades presentadas en el memorial de oposición (polimorfos de I a IX y de Cesio, Litio, Estroncio y Calcio) se revela en la página 4 que, en documentos tales como el WO04/083192 se especificó claramente que las formas cristalinas se interconvierten unas en otras, tal y como se presenta en el párrafo siguiente, razón de peso para **reiterar contundentemente que ninguno de los posibles polimorfos reivindicados en la presente solicitud colombiana en trámite es nuevo**, habida cuenta de los datos insuficientes por parte del solicitante para verificar lo contrario, del capítulo reivindicatorio que no limita la materia y que el proceso no tiene características esenciales diferenciales frente a los conocimientos básicos de un experto medianamente versado en la materia o frente a lo ya conocido por las anterioridades en mención, veamos:

(pág 4):

Yet another patent application WO04/083192 disclosed new crystalline forms of Valsartan designated as 'Form I to Form IX and methods for their preparation. This patent also discloses pure amorphous form (of Valsartan having DSC thermogram, lacking melting endotherm above 1 J in the range of 80 to 100 degree Celsius) and a process for the preparation of the same. The patent also talks about inter-conversion of one crystalline form to another crystalline form or vice versa. It has been observed that

(...)

- Para finalizar, una vez más queremos resaltar la serie de inconsistencias encontradas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en trámite ya que hemos evidenciado como se observa en el párrafo siguiente, que las anterioridades en mención siempre indican los tiempos de agitación de las mezclas en los procesos de preparación de las formas altamente cristalinas de valsartán, en donde tales tiempos **son esenciales a la hora de obtener una u otra forma cristalina:**

(pág 6):

In yet another aspect, the present invention further relates to a process for preparing Valsartan having at least one characteristic of 'Form B, including the steps of providing an emulsion or suspension of Valsartan in an organic solvent like toluene at a first temperature, reducing the temperature of the emulsion or suspension to a second temperature, stirring the mixture at the second temperature for longer duration in the range of about 24 to 40 hours, further reducing the temperature of the stirred suspension to a third temperature range and isolating crystalline 'Form B' of Valsartan by filtration and drying.

Observamos entonces, que contrario a lo anterior, la solicitud colombiana en trámite se limita a reivindicar "tiempo efectivo" tal y como se presenta la reivindicación independiente 4 con respecto al proceso de preparación de las formas cristalinas, así las cosas, es imposible saber que las formas polimórficas que se hallaron fueron diferentes a las conocidas con antelación.

Es menester resaltar que igual situación, sucede con las temperaturas cuando la solicitud se limita de forma ambigua nuevamente en su reivindicación independiente 4 a indicar que se calienta hasta una "temperatura debajo" de la

disolución del Valsartán; por tal motivo, no es posible establecer ninguna diferencia entre el proceso reivindicado y la infinidad de posibles procesos que el estado de la técnica revela.

- Por último, debe ese Despacho ser consciente que el mismo título de la solicitud no se refiere nunca a “procesos” y/o “formas cristalinas” “nuevas” o inventivas como tal, sino a formas altamente cristalinas, es decir, la pretensión del solicitante es la de tratar de conseguir aumentar la pureza de los polimorfos mediante procesos ya conocidos y enseñados por todas las anterioridades referidas, sin embargo no lo logra, pues como se observa por ejemplo en el estado de la técnica más cercano, el documento **WO 2007/069271**, la solución al problema técnico ya había sido resuelto por purezas superiores o iguales a las encontradas por los procesos de la solicitud.

De esta manera evidenciamos que lo reivindicado no era nuevo y carece de todo indicio de nivel inventivo, **lo cual se resume fácilmente de acuerdo a las tablas siguientes:**

NIVEL INVENTIVO CO 13-019-553		
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 1	WO 2007/069271	Remington Farmacia
Una forma altamente cristalina de valsartán, caracterizada por un pico de rayos -X de 31.0 ± 0.2 grados	Pág abstract 1, 6, 7, 11, 12,	pág 2227, 2228, 2230
y que carece de picos entre 0 y 8 ± 0.2 grados	NO MENCIONA	
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 1	WO 2004/083192	Remington de Farmacia
Una forma altamente cristalina de valsartán, caracterizada por un pico de rayos -X de 31.0 ± 0.2 grados	Pág abstract 17, 18, 19	pág 2227, 2228, 2230
y que carece de picos entre 0 y 8 ± 0.2 grados	NO MENCIONA	
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 1	WO 2007/017897	Remington de Farmacia
Una forma altamente cristalina de valsartán, caracterizada por un pico de rayos -X de 31.0 ± 0.2 grados	Pág abstract 3	pág 2227
y que carece de picos entre 0 y 8 ± 0.2 grados	NO MENCIONA	

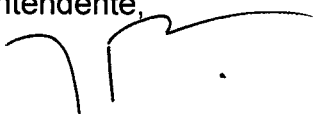
NOVEDAD CO 13-019-553	
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 4	WO 2007/069271
Un proceso para la preparación de una forma altamente cristalina de valsartán que comprende combinar valsartán sólido con un solvente éster	Pág 4
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 5	WO 2004/083192
Una composición farmacéutica que comprende una forma altamente cristalina de valsartán mas un vehículo farmacéuticamente aceptable.	Pág 18
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 5	WO 2007/017897
Una composición farmacéutica que comprende una forma altamente cristalina de valsartán mas un vehículo farmacéuticamente aceptable.	Abstract

En conclusión, se considera que la presente solicitud no merece reconocimiento de novedad ni nivel inventivo, y en consecuencia, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. PRUEBAS

- La publicación internacional WO 2007/017897 de 15 de febrero de 2007 y titulada ***"Novel crystalline forms of (s)-N-(1-carboxy-2methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl -N - [2'-(1H-tetrazol- 5 - yl) bi - phenyl- 4- ylmethyl] - amine"*** págs. abstract, 2, 3, 4, 6.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017897 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 257/04 (2006.01)

(74) Agent: NAIR, Gopakumar, G.; Patent & Trademark
Agent (Regd.), Gopakumar Nair Associates, Nair Baug,
Akurli Road, Kandivli (East), Mumbai 400 102 (IN).

(21) International Application Number:
PCT/IN2006/000175

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 23 May 2006 (23.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
632/MUM/2005 25 May 2005 (25.05.2005) IN

(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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): IPCA
LABORATORIES LTD. [IN/IN]; 48, Kandivli Industrial
Estate, Kandivli (West), Mumbai 400 067 (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KUMAR, Ashok
[IN/IN]; A 4/203-4, Sterling CHS, Sundarvan Complex,
Andheri (West), Mumbai 400 053, Maharashtra (IN).
NIMBALKAR, Manmohan, Madhavrao [IN/IN];
Utkarsh-46, Sayani Road, Khedgalli, Prabhadevi, Mumbai
400 025, Maharashtra (IN). BHAYANI, Priti, Jayesh
[IN/IN]; 8/New Krishnakunj Society, Opp. Samrudhi
Shopping Centre, Swami Samarth Marg, Kandivli Village,
Kandivli (West), Mumbai 400 067, Maharashtra (IN).
JHA, Mukesh, Subhodh [IN/IN]; 123/AB, CRD, IPCA
Laboratories Ltd., Kandivli Industrial Estate, Charkop,
Kandivli (West), Mumbai 400 067, Maharashtra (IN).
DOSHI, Vaibhav, Chinubhai [IN/IN]; 123/AB, CRD,
IPCA Laboratories Ltd., Kandivli Industrial Estate,
Charkop, Kandivli (West), Mumbai 400 067, Maharashtra
(IN).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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: NOVEL CRYSTALLINE FORMS OF (S)-N-(1-CARBOXY-2-METHYL-PROP-1-YL)-N-PENTANOYL-N-[2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)BI-PHENYL-4-YLMETHYL]-AMINE

(57) Abstract: Disclosed herein is novel crystalline forms of Valsartan namely, a crystalline form designated as Form A, and its solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form B and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form C and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form D and its solvates thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these polymorphs and their use in medicine. The present invention further discloses a novel process for preparing a stable amorphous form of Valsartan and in this connection to amorphous form of Valsartan produced by such processes. The present invention also discloses a novel process for obtaining stable Form I crystals of Valsartan.

WO 2007/017897 A2

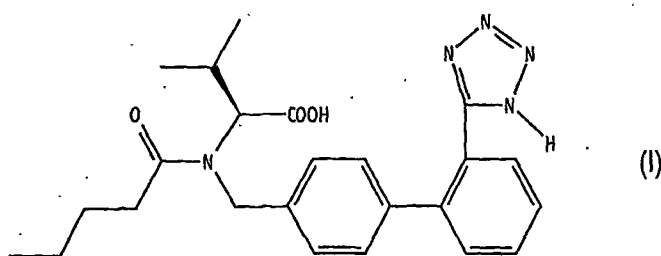
Novel crystalline forms of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bi-phenyl-4-ylmethyl]-amine

Field of invention:

This invention relates to novel crystalline forms of Valsartan namely, novel crystalline form of valsartan designated as Form A, and its solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form B and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form C and solvates thereof, novel crystalline form of Valsartan designated as Form D and its solvates thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these polymorphs and their use in medicine. The present invention further relates to a novel processes for preparing a stable amorphous form of Valsartan and in this connection to amorphous form of Valsartan produced by such processes. The present invention also discloses a novel process for obtaining stable Form I crystals of Valsartan.

Background of the invention:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bi-phenyl-4-ylmethyl]-amine commonly known as Valsartan has the following structure (Formula I):



Valsartan is a member of the class of agents termed angiotensin-II (AT) receptor antagonists having effective anti-hypertensive activity with an excellent profile of safety and tolerability. Activation of AT receptors in the outer membrane of vascular smooth muscle cells of the heart and arteries causes the tissues to constrict. AT-I receptors are activated by an octa-peptide, angiotensin-II. Angiotensin-II helps to maintain constant blood pressure despite fluctuations in a person's state of hydration, sodium intake and

other physiological variables. Angiotensin-II also performs the regulatory tasks of inhibiting excretion of sodium by the kidneys, inhibiting nor-ephedrin reuptake and stimulating aldosterone biosynthesis. By inhibiting angiotensin-II binding to AT receptors, valsartan disrupts the vasoconstriction mediated by AT receptors.

Valsartan is therefore a non-peptide angiotensin-II antagonist, inhibits the actions of angiotensin-II on its receptors, thus preventing the increase of blood pressure produced by the hormone-receptor interactions. Hence it is used in the treatment of cardiovascular complaints such as hypertension and heart failure. Comparative trial studies have shown that valsartan is as effective as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium-channel blockers and beta-blockers, and is generally better tolerated. Valsartan is marketed as the free acid under the name trade name DIOVAN, however, its combination with diuretics, such as hydrochlorothiazide have specific advantage as anti-hypertensive agent.

The synthesis of Valsartan and its intermediates was reported in patent (US patent no. 5,399,578) and Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, pp 29-34, 1994. However this patent fails to disclose any crystalline forms of Valsartan.

The present invention relates to the solid state physical properties of Valsartan. The solid state properties can be changed by controlling the conditions under which Valsartan is obtained in solid form. Solid state physical properties influence, for example, the flowability/fluidity of the milled solid. Flowability affects the ease with which the material is handled during processing into a pharmaceutical product/composition. When particles of the powdered compound do not flow past each other easily, a formulation specialist must take that fact into account in developing a tablet or capsule formulation, which may necessitate the use of glidants such as colloidal silicon dioxide, talc, starch or tribasic calcium phosphate in the preparation.

Another important solid state property of a pharmaceutical compound is its rate of dissolution in aqueous/lipid fluid. The rate of dissolution of an active ingredient in a

patient's stomach fluid can have therapeutic consequences when drugs administered orally since it imposes an upper limit on the rate at which an orally-administered active ingredient can reach the patient's bloodstream. The rate of dissolution as well as the equilibrium solubility are also an important consideration while formulating syrups, elixirs and other liquid medicaments since a polymorph may have little solubility in the medium and polymorphic changes can occur in presence of solvents. The solid state properties of a compound may also affect its behavior on compaction and its storage stability. The physical characteristics of a compound are influenced by the conformation and orientation of molecules in the unit cell, which defines a particular polymorphic form of a substance. The polymorphic form may give rise to different thermal behavior from that of the amorphous material or another polymorphic form.

Thermal properties of a pharmaceutical compound is measured in the laboratory by using techniques such as capillary melting point, thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetric (DSC) and can be used as a basic tool to distinguish some polymorphic forms from others. A particular polymorphic form will give rise to distinct spectroscopic properties that may be detectable by powder X-ray crystallography, solid state ^{13}C NMR spectroscopy and infrared spectrophotometry.

A crystalline form of a substance has well-defined crystal lattices and distinct spectral characteristics when subjected to X-Ray crystallography; however, an amorphous form will exhibit a "smearing" of some of those properties due to the lack a specific crystal order. An amorphous substance will produce a near featureless PXRD pattern although the diffraction pattern of a crystalline form of the same substance may have many well-resolved reflections. Generally, molecular interactions caused by tight crystal packing make a substance more thermally stable and less soluble than the substance in an amorphous state. Although thermal stability is a desirable characteristic of a pharmaceutical compound, it is often the case that increased, rather than decreased, solubility is desired. But a decreased solubility instead of rapid dissolution may be desired in formulating dosage regimen for delayed release of a particular medicament. The rate of dissolution of an active ingredient in a patient's gastric fluid can have

therapeutic consequences since it imposes an upper limit on the rate at which an orally-administered active ingredient can reach the patient's bloodstream. Increased solubility of a pharmaceutical agent in aqueous fluids, therefore, can increase bioavailability. The effect that the solid-state has on bioavailability may be so significant that a crystalline form of a drug cannot be considered bioequivalent to the amorphous form.

In US patent No. 5399578 example 16, the Valsartan obtained from ethyl acetate indicated to have melting intervals ranging from 105 to 115 °C. In the Merck index, Valsartan is described as crystals from di-isopropyl ether having a melting point of 116 to 117 °C. However, in our hands the product obtained from diisopropyl ether was a sticky solid which upon drying yielded Valsartan having a melting range of 70 to 79 °C and was characterized to be amorphous by PXRD analysis.

It is further substantiated by findings of Marti *et al* (Please refer WO 02/06253, page 2, paragraph 1) that the X-ray diffraction pattern of valsartan free acid obtained from prior process consists essentially of a very broad, diffused X-ray reflection; and therefore designated as almost amorphous under X-Ray powder diffraction.

Subsequently WO03/089417 disclosed new crystalline forms of Valsartan designated as 'Form I' and 'Form II' and their preparation methods.

Yet another patent application WO04/083192 disclosed new crystalline forms of Valsartan designated as 'Form I to Form IX and methods for their preparation. This patent also discloses pure amorphous form (of Valsartan having DSC thermogram, lacking melting endotherm above 1 J in the range of 80 to 100 degree Celsius) and a process for the preparation of the same. The patent also talks about inter-conversion of one crystalline form to another crystalline form or vice versa. It has been observed that the crystal forms claimed in both WO03/089417 and WO04/083192 are found to be contaminated with high contents of amorphous valsartan.

Thus it is clear from the foregoing discussion, it would be desirable to have valsartan in a stable crystalline form having improved bulk handling and dissolution properties and this becomes the object of the present invention

Summary of the invention:

It has now been found that Valsartan can exist, in addition to known crystalline forms, in other crystalline forms stable at room temperature, in particular, in the novel crystalline forms with higher percentage crystallinity described herein after.

In one aspect, the present invention relates to a new crystalline form of Valsartan which is hereinafter designated as Form A and its solvates thereof. More particularly, the present invention relates to a novel crystalline form of Valsartan denoted as Form A as characterized by a powder X-ray diffraction pattern with peaks at about 6.7488, 14.237, 20.87, 21.807 and 22.256 degrees 2 theta angles. The 'Form A' is also characterized by a DSC thermogram having a melting interval at 95 to 96 °C temperature. The Valsartan 'Form A' of the present invention has a crystal content of at least 20 %, preferably 40% and more preferably 50 % or more having characteristic peak at 6.7488 degrees 2theta angle in a PXRD diagram and a DSC thermogram having an endotherm at 95 to 96 °C.

In a further aspect, the present invention relates to a process for preparing Valsartan in crystalline 'Form A' including the steps of providing a solution of Valsartan in a first solvent selected from acetone, methyl propyl ketone or their mixture thereof, bringing the valsartan solution to a temperature of about 25 to 35°C, adding a second solvent like dichloromethane whereby a suspension is formed and cooling the suspension/solution to isolate Valsartan in 'Form A' by filtration.

In another aspect, the present invention also relates to one more new crystalline form of Valsartan, which is characterized by a powder X-ray diffraction pattern, with a characteristic peak at about 5.810. The said new crystalline form is denoted as 'Form B'. The new form of the present invention may also exist as solvates. More particularly the 'Form B' polymorph of Valsartan is characterized by a powder X-ray diffraction pattern

with peaks at about 5.810, 9.815, 11.463, 13.937 and 17.420 degrees 2 theta values. Another characterization of this novel form is a differential scanning calorimetric thermogram having an endotherm at about 103°C.

In yet another aspect, the present invention further relates to a process for preparing Valsartan having at least one characteristic of 'Form B, including the steps of providing an emulsion or suspension of Valsartan in an organic solvent like toluene at a first temperature, reducing the temperature of the emulsion or suspension to a second temperature, stirring the mixture at the second temperature for longer duration in the range of about 24 to 40 hours, further reducing the temperature of the stirred suspension to a third temperature range and isolating crystalline 'Form B' of Valsartan by filtration and drying.

In yet another aspect, the present invention relates to one more new crystalline form of Valsartan which is hereinafter designated as Form C and its solvates thereof. More particularly, the present invention relates to a novel crystalline form of Valsartan denoted as Form C as characterized by a powder X-ray diffraction pattern with peaks at about 13.85, 5.256, 7.443, 20.316, 24.017, 25.11, 12.800, 11.733, 9.662, 15.684, and 17.023 + 0.30 degrees 2 theta angles. The 'Form C' valsartan of the present invention is also characterized by a DSC thermogram having a melting interval having maxima between 106 to 113 °C. The Valsartan 'Form C' of the present invention has a crystal content of at least 20 %, preferably 50% and more preferably over 70 % having characteristic peak at 7.443, 13.851, 12.800, 11.733, 14.683, 24.01 and 25.11 $\pm$ 0.30 degrees 2 theta angle on a PXRD diagram and a DSC thermogram having an endotherm at 106 to 113 °C.

In the above aspect, the present invention also relates to a process for preparing Valsartan in crystalline 'Form C' which includes the steps of suspending amorphous or partially crystalline valsartan in a hydrocarbon solvent especially toluene at a temperature where valsartan is stable to racemization; agitating the suspension for a period of 24 hours to 110 hours; filtering the crystals in the suspension to isolate Valsartan 'Form C' of the present invention.