



No. 13-019553- -00003-0000

Fecha: 2013-08-12 16:11:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 35

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 13-019-553

Solicitante: NOVARTIS AG.

Apoderado: CARLOS R. OLARTE.

Título de la Nueva Creación: VALSARTAN ALTAMENTE CRISTALINO.

Gaceta: 667 de 15 de mayo de 2013; No. de publicación 580

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

TECNOQUIMICAS S.A.

Nombre o denominación / Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890 300 466-5

Dirección Calle 23 No. 7-39

Ciudad Cali

Teléfono (092) 882.55.55

Fax: (092) 883.88.59

E-mail: _____



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79'152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

2

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI

☒

NO

☐

7. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. X Fecha: X

☒

Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.

☒

Pruebas de los fundamentos de la oposición

☒

Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

Nombre y apellidos

Firma

79.152.473

C.C.

44655

T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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: PRESENTACION DE OPOSICION

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.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **13-019-553**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

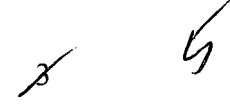
II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUIMICAS S.A.**, legítimo interés para remitir esta Información, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

La solicitud colombiana en trámite **13-019-553**, referida a una forma altamente cristalina de valsartán que tiene una cristalinidad cercana al 100%, así como composiciones farmacéuticas de la misma y un proceso para su preparación, en donde dicha forma cristalina es efectiva en el tratamiento y/o prevención de la hipertensión arterial y trastornos afines, no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

- En primer lugar, es necesario resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en curso, específicamente en su reivindicación 6, se encuentra dirigido a un método de tratamiento de hipertensión o presión sanguínea elevada que comprende administrar una composición en una cantidad farmacéuticamente efectiva, lo cual es inaceptable a la luz de la Decisión 486.
- Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que aún si los usos o métodos de tratamiento fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad (Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial), y por ello es del caso anotar que este último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de ingredientes activos es del resorte de la profesión médica.

- 
- Por otra parte, se observa la presentación de un capítulo reivindicatorio totalmente ambiguo, habida cuenta de que comprende **solamente reivindicaciones independientes** sin ninguna relación entre sí, por lo cual induce a confusión, y a libres y múltiples interpretaciones, por demás, de alcance ilimitado e inespecífico que no delimita correctamente la cantidad y/o tipo de formas cristalinas que pretende proteger.
 - Adicionalmente, se pretende proteger en la reivindicación 2, (independiente), una forma “altamente cristalina de valsartán” basados **únicamente por su temperatura de punto de fusión**, lo cual es totalmente inadecuado, habida cuenta de ese parámetro no permite caracterizar plenamente la forma cristalina, ni mucho menos determinar si es realmente nueva o tiene mérito inventivo, dado que un compuesto o polimorfo se diferencia de los demás únicamente por la estructura de su molécula o por su nomenclatura química o en su defecto por al menos 20 señales obtenidas en equipos analíticos, tales como espectrometría infrarroja o difracción de rayos X, las cuales son las técnicas válidas para la identificación en estos casos.
 - De forma similar, la reivindicación independiente (1), pretende proteger una forma “altamente cristalina de valsartán”, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos – X pero mediante **un solo pico** de difracción, lo cual resulta, a todas luces inadecuado y de alcance ilimitado, dado que como bien sabrá cualquier experto medianamente versado en la materia, 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 caracterizar una forma cristalina con un solo pico, se estaría pretendiendo exclusividad básicamente cualquier sal o cristal de la sustancia, que muy probablemente ya pertenece con anterioridad al estado del arte.
 - Igual situación sucede con la reivindicación 3 que pretende proteger una forma “altamente cristalina de valsartán” mediante la caracterización de 14 picos leídos mediante un método de identificación que no queda claro ya que no se revela.
 - Es necesario tener en cuenta 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, veamos como ejemplo algunos casos anteriores:

Solicitud Colombiana 13-019 553	Solicitud Colombiana 06-96-037-513 (NEGADA)	Solicitud Colombiana 08-004-663 (NEGADA)	Solicitud Colombiana 06-06-076384 (NEGADA)
Formas (no denominadas) altamente cristalinas de valsartan.	Forma III cristalina de la sal hemiacálica de atorvastatina o hidrato de la misma.	Forma II, IV, cristalinas modificadas de la Piraclostrobina	Formas cristalinas monohidrato y solvato para el compuesto de fórmula IV inhibidor de la cinasa.
Formas cristalinas caracterizadas mediante 1 y 14 picos respectivamente de difracción de rayos X.	Forma cristalina caracterizada por patrón de difracción de rayos X en polvo.	Forma cristalina caracterizada mediante 11 y 5 picos respectivamente de difracción de rayos X.	Forma cristalina caracterizada mediante 7 picos de difracción de rayos X en polvo.

- Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que aunque hablamos de diferentes compuestos, las formas cristalinas presentadas por la solicitud en trámite bajo las mismas condiciones de las anteriores solicitudes denegadas tampoco podrían pretender nivel inventivo al reivindicarse y caracterizarse de la misma manera.
- Si bien es cierto las formas cristalinas descritas en la solicitud en trámite 13-019-553 no son iguales a las que revelaban las tres solicitudes que fueron negadas, se observa claramente que la escasez de datos no permitió al examinador distinguir si realmente se trataba de cristales diferentes a los ya revelados por el arte previo más cercano en cada caso y por lo tanto no se pudo evidenciar el mérito inventivo.
- Sin perjuicio de lo anterior, y ahora refiriéndonos al nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, procederemos a demostrar que existen documentos que deducen de manera obvia la materia reivindicada, en el tratamiento y/o prevención de la hipertensión arterial y trastornos afines, Veamos:

La reivindicación 1 de la solicitud colombiana en trámite pretende proteger lo siguiente:

- 1) Una forma altamente cristalina de valsartán, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X con un pico de aproximadamente 31.0 ± 0.2 grados 2-theta, y que carece sustancialmente de picos de difracción de rayos – X entre 0 y 8 ± 0.2 grados 2-theta:

Dicha forma altamente cristalina de valsartán se encuentra afectada por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

- 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.

(pág 1):

Field of Invention:

The present invention relates to 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. Moreover it provides process for preparation of amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. Present invention also provides process for preparation of various salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. It also provides novel salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

(...)

Al igual que la solicitud colombiana en trámite, el arte previo en mención había solucionado el problema técnico objetivo cuando 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%, veamos algunos de sus ejemplos:

(pág 2):

It is therefore there is a need to develop a process for purification of Valsartan which is results in high purity of product as well as overall increase in the yield.

(...)

(pág 11):

Ejemplo 1 sal de calcio de pureza de 99.75%

Preparation of Calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

The solid mixture of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine (80 gm) and calcium hydroxide (15.1 gm) was stirred for 15 min. and a mixture of water and acetone (160+400 ml respectively) was added. The reaction mixture was refluxed for 1 hour and cooled to 20-25°C. The solid material was filtered and washed with acetone and dried under reduced pressure at 40-45°C to obtain the 60 gm of title compound.

HPLC Purity: 99.75%

(...)

(pág 12):

Ejemplo 2 sal de cesio de pureza de 99.92%

Example 2

Preparation of Cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

The solid mixture of crude (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine (20 gm) containing D-valsartan(3.05%) and Cesium carbonate (15 gm) was stirred for 15 min. and acetone (120 ml) was added. The reaction mixture was stirred for 4 hour at 20-25°C and cooled to 10-15°C. The solid material was filtered and washed with acetone and dried under reduced pressure at 40-45°C to obtain the 23 gm of title compound.

D-Valsartan content 0.05%

HPLC Purity: 99.92%

(...)

(pág 12):

Ejemplo 3 sal de litio de pureza de 99.92%

9

Example 3

Preparation of Lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

The solid mixture of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine (20 gm) and lithium hydroxide (3.85 gm) was stirred for 15 min. and mixture of denatured alcohol and water was added. The reaction mixture was stirred for 3 hours and solvent was recovered completely under reduced pressure. Acetone (320 ml) was added and reaction mixture was stirred for 30 min. and further ethyl acetate (200 ml) was added. It was stirred for 30 min. at room temperature and cooled to 10-15°C. The solid material was filtered and dried under reduced pressure at 40-45°C to obtain the 20 gm of title compound.

HPLC Purity: 99.92%

(...)

La única diferencia con D1 es que la solicitud colombiana en trámite menciona obtener una forma altamente cristalina que **carece de picos de difracción de rayos -X entre 0 y 8 ± 0.2 grados 2- theta** mientras que la anterioridad menciona haber descubierto muchísimas sales y compuestos amorfos con unos picos (al menos 5 para cada cristal) de PXRD **muy específicos** (ver p.ej. sal de Celsio pág 6; sal de Litio pág 7) sin mencionar en ningún caso, de cuales picos carecería, pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que los datos que se presenta la solicitud son insuficientes para poder comparar los supuestos cristales que obtiene con los que ya se conocían en el estado de la técnica, sin contar con que se observa que el problema técnico en cuanto al rendimiento de los procesos y purezas obtenidos son los mismos.

(pág 6):

Another aspect of the present invention is to provide cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. The crystalline cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is characterized by PXRD peaks at 9.7, 21.6, 24.3, 27.9, $29.2 \pm 0.2^\circ$ -2 θ . It can also be characterized by PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 2.

(...)

(pág 7):

Another aspect of the present invention is to provide lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is substantially amorphous. It can also be characterized by PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 3.

(...)

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", el cual anexamos y que reiterativamente y de forma habitual es señalado por ese Despacho como el estado de la técnica que enseña al experto medianamente versado en la materia sobre aspectos básicos del polimorfismo, dichas formas no son más que manifestaciones inherentes a la molécula misma y se entiende como la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de un sistema cristalino, en este caso nos referimos al valsartán, conocido en el estado de la técnica previamente por medio de la publicación WO 2007/069271.

Respecto al proceso que se pretende proteger, si observamos por ejemplo la reivindicación 4 y la comparamos con la anterioridad WO 2007/069271 mencionada tantas veces, tenemos que la única característica técnica esencial que diferencia el proceso pretendido con el estado del arte previo 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 operaciones como calentar, agitar, separar y secar son comunes en el estado de la técnica y son enseñadas por documentos como la "farmacia Remington" dentro de las herramientas básicas del área profesional del experto medianamente versado en la materia, veamos:

4) Un proceso para la preparación de una forma altamente cristalina de valsartán, la cual comprende:

- a. Combinar valsartán sólido con **un solvente que sea un éster**;
- b. Calentar la combinación mencionada hasta una temperatura debajo de la disolución completa del valsartán sólido;
- c. Agitar la mezcla durante un tiempo efectivo para formar una suspensión, formando los solventes de la misma un licor madre;
- d. Separar los sólidos en la suspensión del licor madre; y

- e. Secar los sólidos mencionados para dar una forma altamente cristalina del valsartán.

Observemos a continuación el aparte de la anterioridad en mención WO 2007/069271 en donde se encuentran relacionados los posibles solventes a utilizar en sus procesos, dentro de los mismos se encuentran considerados “los esteres y sus mezclas”, de tal forma que el proceso que se pretende proteger no puede considerarse nuevo, ya que su característica técnica esencial, es decir, la variante crítica del proceso, “el solvente” no es nueva, así como tampoco será nuevo ni inventivo el cristal que se obtuvo a partir del mismo, ya que es bien sabido por un técnico medianamente versado en la materia, que una mínima variación procedimental produce polimorfos de diversa naturaleza y función.

(pág 4):

Suitable solvent can be selected from group comprising of water, C₃₋₆ ketone, C₁₋₆ alkanol, C₁₋₆ nitrile, C₁₋₆ esters or mixtures thereof, preferably water, acetone, ethanol, acetonitrile, ethyl acetate or mixtures thereof.

(...)

Si tenemos en cuenta que es una postura habitual, concreta y firme con la cual la Superintendencia relaciona al documento técnico Remington de Farmacia como documento de soporte para desvirtuar el nivel inventivo de ciertos compuestos cristalinos y sus procesos de obtención, éste tipo de procedimiento carecerá de todo indicio de nivel inventivo ya que dicho documento enseña que existen 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.

Es decir, todo aquello que fue realizado en el proceso de la reivindicación 4 de la presente solicitud colombiana en trámite, ya era conocido a partir del documento técnico Remington de Farmacia (pág 2227) y el solvente específico “éster” ya había sido sugerido por la anterioridad WO 2007/069271, de tal manera que el proceso que se pretende proteger también carece de nivel inventivo.

Una persona medianamente versada en la materia, sabe que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de una misma sustancia, por lo tanto al conocer la publicación WO 2007/069271 en donde claramente se divulgaba el compuesto Valsartán y su capacidad de cristalizar, se vería motivado a utilizar métodos iguales o similares a los revelados para tratar de hallar variantes o incluso los mismos compuestos que supuestamente obtuvo la solicitud, ya que debido a la falta de lecturas no puede asegurarse que sean diferentes.

En conclusión la solicitud colombiana en trámite incumple con los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar, porque pretende atribuirse exclusividad sobre un “método de tratamiento”, , en segundo lugar porque los compuestos que conforman su formulación carecen totalmente de novedad y, en tercer lugar porque dicha formulación y su procedimiento de obtención carece de nivel inventivo puesto que los compuestos que reivindica y su procedimiento de obtención en cualquiera de sus variantes ya se describían con anterioridad en el estado de la técnica.

Reiteramos que un compuesto cristalino no se puede caracterizar solamente por saber su pico de fusión ya que no constituye de manera alguna una característica técnica determinante para afirmar contundentemente que dos compuestos difieren entre sí en algún sentido y además, si bien la espectrometría infrarroja y/o la difracción de rayos X son técnicas válidas para identificación de un polimorfo, los datos presentados por la solicitud colombiana en trámite se hacen insuficientes para poder afirmar que los compuestos pretendidos no son los mismos que se habían obtenido previamente.

En adición a lo anterior, cuando el experto medianamente conocedor de la materia sabe con antelación -como sucede con la presente solicitud colombiana en trámite- que un determinado compuesto tiene la propiedad de generar polimorfismo, de forma obvia llegará a reproducir otros cristales de dicho compuesto al modificar variables tales como el solvente en este caso; Como vimos a lo largo de este escrito, la WO 2007/069271 ya enseñaba que el valsartán presentaba polimorfismo en consecuencia era obvio encontrar los diferentes polimorfos de dicha sustancia con el fin de elegir el más adecuado para lograr composiciones farmacéuticamente útiles a nivel industrial, por lo tanto ni las

composiciones, ni el proceso, ni los supuestos polimorfos logrados de esta forma tienen mérito inventivo.

Como si fuera poco encontramos un documento adicional que revela la misma materia que se pretende proteger con respecto a formas cristalinas de valsartán, procesos de preparación y composiciones farmacéuticas:

- **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 solvente, seguida de **secado**, o por mezcla de una **suspensión** de valsartán y diferentes solventes, entre otras modalidades, para obtener polimorfos tales como Formas I, III, VI, VII que aparentemente son adicionales a los presentados por la anterioridad WO 2007/069271 (sal de calcio, de Estroncio, de Litio, de Celso, etc.). Enseña igualmente que el valsartán tal y como es preparado por dicho documento es ideal para **preparaciones farmacéuticas**, tales como las que se pretenden proteger en la reivindicación 5 de la presente solicitud en trámite y muestra a lo largo del documento todos los posibles excipientes para lograrlo.

(pág 17):

Amorphous form of valsartan may also be prepared by heating a mixture of valsartan in diisopropyl ether followed by drying. The mixture is preferably heated from about 50 °C to about reflux temperature. After heating, a gummy material is obtained which has to be dried, as described above, to obtain desirable amorphous form. Drying may be carried out under ambient or reduced pressure. Preferably, drying is carried out at a temperature of from about 40 °C to about 60 °C, more preferably in combination with a pressure of less than about 30 mm Hg. Approximately a few hours of drying, e.g. about 2 to about 5 hours, depending on the conditions, may be sufficient.

(...)

In another embodiment, amorphous valsartan is obtained from a mixture, such as by suspension in a solvent. Valsartan is suspended in a C₅ to a C₁₂ hydrocarbon such as heptane or cyclohexane, or in water or mixtures thereof. The suspension may be heated to a desirable temperature depending on the solvent (preferably about 35°C to about 55°C for water, and about 60°C to about 80°C for heptane and cyclohexane). A solid may then be recovered as amorphous form by techniques well known in the art, such as filtration, centrifugation, decanting, etc. Before recovery, the suspension may be cooled. Preferably the suspension is cooled to a temperature of from about -20°C to about 20°C, more preferably from about -10°C to about 10°C.

(...)

Amorphous valsartan may also be prepared by contacting a crystalline form of valsartan with a vapor atmosphere of hexane to obtain a crystalline transformation. Two weeks of contact at room temperature is sufficient for transformation, though a lower amount of time may also be sufficient. Preferably the forms contacted with such atmosphere include Form VI and Form VII.

(...)

Amorphous form may also be prepared by drying various crystalline forms of valsartan. Drying of Forms I, III and VII results in amorphous form. The Form VII used as s

(...)

(pág 18):

Pharmaceutical formulations of the present invention contain crystalline valsartan, such as one of those disclosed herein, or valsartan purely amorphous, optionally in mixture with other form(s) of valsartan. The valsartan prepared by the processes of the present invention are ideal for pharmaceutical formulation. In addition to the active ingredient(s), the pharmaceutical compositions of the present invention may contain one or more excipients. Excipients are added to the composition for a variety of purposes.

(...)

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente solicito que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado para la presente forma cristalina de

valsartán, sus composiciones y procesos, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 18 y 20 literal d de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- 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. págs 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.
- REMINGTON DE FARMACIA, Vol 2, edic19, capítulo 83, Pág 2227.
- La publicación internacional "Polymorphs of valsartan" del 30 de Septiembre de 2004. Páginas 17, 18, 19.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de TECNOQUIMICAS S.A.

2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A., las recibirá en sus oficinas localizadas en la Calle 23 N° 7-39 de Cali.

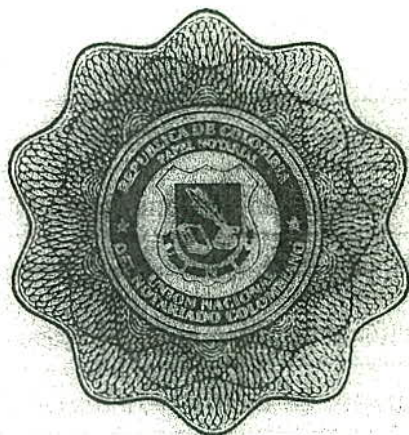
Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.



AA 3286377
 JUAN RAMIREZ NARANJO
 NOTARIA TERCERA
 ENCOMENDADA

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINTENTOS -
 TREINTA Y NUEVE (No. 4.539)

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario TERCERO (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P. 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

Notario Tercero de este Círculo
 hago constar que esta fotocopia es
 con su fotocopia auténtica que se tiene
 a la vista.

13 AGO 2007
 WILLY VALENZUELA
 NOTARIO TERCERO
 Círculo de Cali

4539
 OCT 23

LUZ MERY CORREA
 ELABORACION DE ESCRITURAS
 Notaria 3 de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

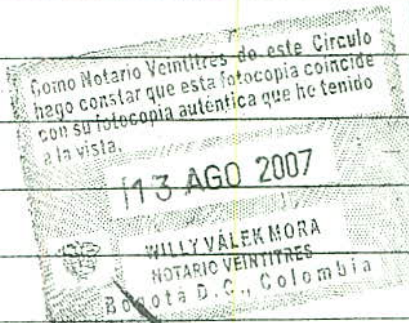
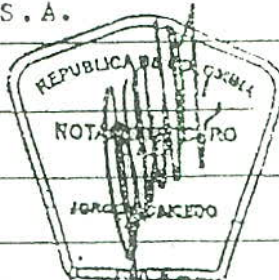
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDANDO "OCTUBRE" VALE.

91 *Juan m. Barberi*

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/069271 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IN2006/000426

(22) International Filing Date: 19 October 2006 (19.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1375/MUM/2005 31 October 2005 (31.10.2005) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): ALEM-BIC LIMITED [IN/IN]; Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DESHPANDE, Pandurang, Balwant [IN/IN]; Alembic Limited, Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN). LUTHRA, Parven, Kumar [IN/IN]; Alembic Limited, Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN). PANDEY, Anand, Kumar [IN/IN]; Alembic Limited, Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN). SONI, Kamlesh, Sanmukhbhai [IN/IN]; Alembic Limited, Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN). GHOTIKAR, Ravindra, Charudatta [IN/IN]; Alembic Limited, Alembic Campus, Alembic Road, Gujarat, Vadodara 390 003 (IN).

(74) Agents: MAJUMDAR, Subhatosh et al.; S. Majumdar & Co., 5, Harish Mukherjee Road, West Bengal, Kolkata 700 025 (IN).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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).

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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 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

(57) Abstract: The present invention relates to 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.



WO 2007/069271 A2

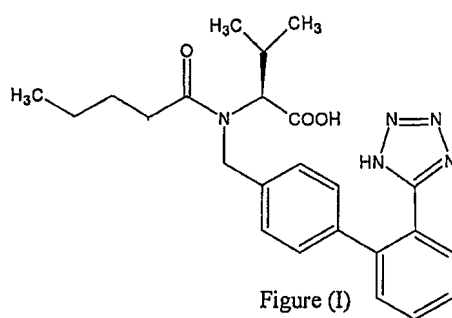
Process for purification of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

Field of Invention:

The present invention relates to 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. Moreover it provides process for preparation of amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. Present invention also provides process for preparation of various salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. It also provides novel salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Background of the invention and prior art:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine (Figure (I)) commonly referred as Valsartan, belongs to group of angiotensin II antagonists which are useful in the treatment of hypertension, anxiety, glaucoma and cardiac attacks. Valsartan is an orally active specific angiotensin II antagonist acting on the AT1 receptor subtype. It is useful in regulating high blood pressure and cardiac insufficiency.



Valsartan is first disclosed in US Patent No. 5,399,578 which also discusses its process for preparation. The final product is recrystallized from ethyl acetate. Another example in same patent recites recrystallization from diisopropyl ether. However these processes for purification do not give Valsartan with high purity.

Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2000, 43, 1245-1252 reports recrystallization of Valsartan a (1:1) mixture of ethyl acetate-hexane. However, it does not provide any enabling disclosure with respect to the crystallization i.e. crystallization by precipitation or slurring or any the process. Moreover it also remains silent about the resultant form of Valsartan.

Various salts of Valsartan and their hydrates and polymorphs thereof are reported in US Patent No. 6,869,970 and US Patent Application Publication No. 2003/0207930.

It is therefore there is a need to develop a process for purification of Valsartan which is results in high purity of product as well as overall increase in the yield.

Object of the invention:

The primary object of the present invention is to provide an improved process for the purification of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Another object of the present invention is to provide process for preparing amorphous (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Also it is an object of the present invention to provide process for preparation of salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Yet another object of the present invention is to provide novel salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Summary of the invention:

Accordingly present invention provides 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 which results in high purity of product as well as overall increase in the yield.

219
Another aspect of the present invention provides process for preparation of amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

- 5 Yet another aspect of the present invention provides process for preparing salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

- 10 Further aspect of the present invention provides novel salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Detailed description of the invention:

- 15 The term "(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine" is interchangeable with "Valsartan" and is intended to include Valsartan and its pharmaceutically acceptable salts, and hydrates or solvates thereof in any state of purity unless specifically mentioned.

- 20 Surprisingly the inventors of present invention have found that it is possible to obtain (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with high purity and yield by carrying out process of purification comprising steps of;

- (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with alkali and alkaline earth metal carbonate, bicarbonate or hydroxide to form a reaction mass
- 25 (b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain desired salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- (c) treating the salt obtained in step (b) with acid to obtain pure (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- 30

2238

The term "mixing" as used herein in specification and claims refers to create or form by combining ingredients or to combine or blend into one mass or mixture. The term "treating" as used herein in specification and claims refers to simple dictionary meaning: "To subject to a process, action, or change, especially to a chemical or physical process or application". The term high purity refers to Valsartan having D-isomer in an amount less than about 0.25%

The alkali and alkaline earth metal carbonate, bicarbonate or hydroxide is selected from group comprising of sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, magnesium carbonate, barium carbonate, lithium carbonate, cesium carbonate, strontium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium bicarbonate, magnesium bicarbonate, barium bicarbonate, lithium bicarbonate, cesium bicarbonate, strontium bicarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, barium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, strontium hydroxide and like, preferably calcium hydroxide, cesium carbonate, lithium hydroxide and strontium hydroxide.

Suitable solvent can be selected from group comprising of water, C₃₋₆ ketone, C₁₋₆ alkanol, C₁₋₆ nitrile, C₁₋₆ esters or mixtures thereof, preferably water, acetone, ethanol, acetonitrile, ethyl acetate or mixtures thereof.

Acid can be mineral acid selected from group comprising of hydrochloric acid, sulphuric acid, nitric acid, phosphoric acid and like.

Salts of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine, can be prepared by mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with suitable alkali and alkaline earth metal carbonate, bicarbonate or hydroxide to obtain solid mass. This mixture is dissolved in suitable solvent at about ambient temperature to about reflux temperature of the solvent. After complete dissolution the reaction mixture is stirred for about 1 hour to about 10 hours. Further it is cooled to about 0°C to about 25°C to obtain

the desired salt. The desired salt can be isolated by conventional methods like filtration or centrifugation and dried.

The salt is further treated with acid in the presence of solvent preferably water, ethyl acetate, methylenedichloride or like and mixtures thereof. After regular work-up procedures, purified (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is obtained.

Another aspect of the present invention is to provide a process for the preparation of amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine comprising steps of;

- (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with alkali and alkaline earth metal carbonate, bicarbonate or hydroxide to form a reaction mass
- (b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain desired salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- (c) treating the salt obtained in step (b) with acid to obtain amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

Another aspect of the present invention is to provide a process for the preparation of amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine comprising steps of;

- (a) preparing a slurry of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine in ethyl acetate and a solvent selected from group comprising of alkanes or ether
- (b) stirring the slurry obtained in step (a) to obtain amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

24

The slurry is prepared by stirring, suspending or contacting (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine in a suitable organic solvent, preferably ethyl acetate and a solvent selected from group comprising of alkanes or ether.

5

Examples of alkanes and ether solvents include but are not limited to n-pentane, n-heptane, hexane, diisopropyl ether and like. The stirring is preferably carried out at ambient temperature. The amorphous form thus obtained can be isolated by conventional methods such as centrifugation or filtration and dried.

10

The amorphous form of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is characterized by PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 1.

15 Another aspect of the present invention is to provide a process for the preparation of salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine comprising steps of,

- (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with alkali and alkaline earth metal carbonate, bicarbonate or hydroxide to form a reaction mass
- (b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain desired salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- (c) isolating desired salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

25

Another aspect of the present invention is to provide cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. The crystalline cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is characterized by PXRD peaks at 9.7, 21.6, 24.3, 27.9, $29.2 \pm 0.2^\circ$ - 2θ . It can also be characterized by PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 2.

30

Cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by process comprising steps of;

- 5 (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with carbonate, bicarbonate or hydroxide salt of cesium to form a reaction mass
- (b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- 10 (c) isolating cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

According to preferred embodiment cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by
15 mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with cesium carbonate and dissolving this solid mass in acetone. Further the reaction mixture is stirred at about ambient temperature for about 1 to 10 hours and then cooled to obtain cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

20

Another aspect of the present invention is to provide lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

Lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is substantially amorphous. It can also be characterized by
25 PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 3.

Lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by process comprising steps of;

- 30 (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with carbonate, bicarbonate or hydroxide salt of lithium to form a reaction mass

(b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

5 (c) isolating lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

According to preferred embodiment lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with lithium hydroxide and dissolving this solid mass in
10 mixture of ethanol-water. Further the reaction mixture is stirred at about ambient temperature for about 1 to 10 hours and then cooled to obtain lithium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

15

Another aspect of the present invention is to provide strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. The crystalline strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is characterized by PXRD peaks at 6.2,
20 8.4, 9.2, 9.8, 19.6, $20.5 \pm 0.2^\circ$ - 2θ . It can also be characterized by PXRD spectrum which is substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 4.

Strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by process comprising steps of;

25 (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with carbonate, bicarbonate or hydroxide salt of strontium to form a reaction mass

(b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
30

(c) isolating strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

25
17

According to preferred embodiment strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with strontium hydroxide and dissolving this solid mass in mixture of water-acetonitrile. Further the reaction mixture is stirred at about 50-55°C for about 1 to 10 hours and then cooled to obtain strontium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine.

- 10 Another aspect of the present invention is to provide calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine. The crystalline calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine is characterized by PXRD peaks at 5.6, 11.1, 12.7, 15.2, 19.6, $20.6 \pm 0.2^\circ$ - 2θ . It can also be characterized by PXRD spectrum which is
- 15 substantially the same as PXRD spectrum shown in Figure 5.

Calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by process comprising steps of;

- (a) mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with carbonate, bicarbonate or hydroxide salt of calcium to form a reaction mass
- 20 (b) treating the above reaction mass with suitable solvent to obtain calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine
- 25 (c) isolating cesium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine

According to preferred embodiment calcium salt of (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine can be prepared by mixing (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine with calcium hydroxide and dissolving this solid mass in mixture of acetone-water. Further the reaction mixture is stirred at about reflux

30



Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Micrografía que ilustra el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 5 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK_a 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de una droga que muestre polimorfismo y de esta manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas revisiones relacionadas con el polimorfismo; además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farma-

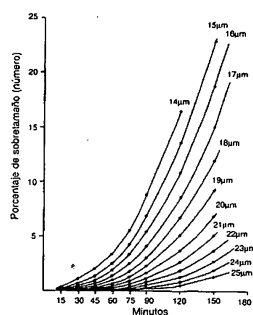


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

céuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroides, barbitúricos, antihistamínicos y sulfonamidas. La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares eptimales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vítreo, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación.

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:³

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portabobje y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que del compuesto existan como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. Este puede inducirse mediante el uso de

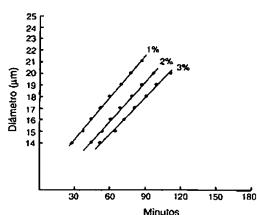


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

3. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas no se observará ninguna modificación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión. Aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento descrito antes en el paso 3.

5. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en mayores cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

134

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 September 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/083192 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/US2004/008322

(22) International Filing Date: 17 March 2004 (17.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/455,286 17 March 2003 (17.03.2003) US
60/473,640 28 May 2003 (28.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except BB, US): **TEVA
PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.** [IL/IL]; 5
Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petah Tiqva (IL).

(71) Applicant (for BB only): **TEVA PHARMACEUTICALS
USA, INC.** [US/US]; 1090 Horsham Road, P.O. Box 1090,
North Wales, PA 19454-1090 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RUKHMANN, Igor**
[IL/IL]; 1/11 Junior Stuff Dorms, Technion City, 32000
Haifa (IL). **FLYAKS, Evgeni** [IL/IL]; 10/14 Ha-Galil St.,
27019 Kiriath Bialik (IL). **KOLTAL, Tamas** [IL/IL]; HaHis-
tadrut Str. 14, Petah Tiqva (IL). **ARONHIME, Judith**
[IL/IL]; Rehov Harav Maor Iosef 5a, 76217 Rehovot (IL).
- (74) Agents: **BRAINARD, Charles, R.** et al.; Kenyon &
Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004-1050 (US).

(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,
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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (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).

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

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

(54) Title: POLYMORPHIS OF VALSARTAN

(57) Abstract: Provided are crystalline and amorphous form of valsartan, and processes for their preparation.



WO 2004/083192 A1

28
30

5 A solution of valsartan in the above solvents is prepared. The solution may be cooled to induce crystallization. Preferably the solution is cooled to a temperature of from about -20°C to about 20°C, more preferably from about -10°C to about 10°C. The resulting precipitate may then be recovered by techniques well known in the art, such as filtration, centrifugation, decanting, etc.

10 Water is used as an anti-solvent in the above mixtures to precipitate valsartan, since valsartan is substantially insoluble in water. Preferably, water is added slowly to a prepared solution of valsartan in the solvent, more preferably with vigorous stirring. One of skill in the art may appreciate that the solvent and the anti-solvent may be combined in different manner, and the exact order of addition of the solvent to the anti-solvent may not
15 make a difference in the final result. Crystallization from a binary mixture may also be possible.

Alternatively, amorphous valsartan may be prepared by removing a solvent from the solution of valsartan in an organic solvent. The solvents used are preferably THF,
20 dioxane, ethanol, isopropanol, diethylether and methanol. A solution of valsartan in the above solvents is prepared, followed by solvent removal. Preferably, removing is carried out by evaporation. Evaporating/drying may be carried out under ambient or reduced pressure. Preferably, evaporating/drying is carried out at a temperature of from about 40°C to about 60°C, more preferably in combination with a pressure of less than about 30
25 mm Hg. Approximately a few hours of drying, e.g. about 2 to about 5 hours, depending on the conditions, may be sufficient.

In a preferred embodiment, excess solvent is first removed by evaporation under reduced pressure, followed by drying at an elevated temperature.

30

In another embodiment, amorphous form is prepared by precipitation from an aqueous acidic solution. A solution of valsartan in an aqueous basic solution is prepared. The aqueous basic solution may be that of an alkali metal or alkaline earth metal salt such as

28
31

NaOH, KOH or potassium carbonate. Preferably, the pH of the solution is above about 10, more preferably about 12. An acid is then added to reduce the pH, resulting in precipitation. Preferably, the resulting pH is from about 2 to about 5. The pH may be adjusted by using aqueous acidic solutions of inorganic acids such as HCl, sulfuric acid, formic acid and acetic acid.

Amorphous form of valsartan may also be prepared by heating a mixture of valsartan in diisopropyl ether followed by drying. The mixture is preferably heated from about 50°C to about reflux temperature. After heating, a gummy material is obtained which has to be dried, as described above, to obtain desirable amorphous form. Drying may be carried out under ambient or reduced pressure. Preferably, drying is carried out at a temperature of from about 40°C to about 60°C, more preferably in combination with a pressure of less than about 30 mm Hg. Approximately a few hours of drying, e.g. about 2 to about 5 hours, depending on the conditions, may be sufficient.

In another embodiment, amorphous valsartan is obtained from a mixture, such as by suspension in a solvent. Valsartan is suspended in a C₅ to a C₁₂ hydrocarbon such as heptane or cyclohexane, or in water or mixtures thereof. The suspension may be heated to a desirable temperature depending on the solvent (preferably about 35°C to about 55°C for water, and about 60°C to about 80°C for heptane and cyclohexane). A solid may then be recovered as amorphous form by techniques well known in the art, such as filtration, centrifugation, decanting, etc. Before recovery, the suspension may be cooled. Preferably the suspension is cooled to a temperature of from about -20°C to about 20°C, more preferably from about -10°C to about 10°C.

Amorphous valsartan may also be prepared by contacting a crystalline form of valsartan with a vapor atmosphere of hexane to obtain a crystalline transformation. Two weeks of contact at room temperature is sufficient for transformation, though a lower amount of time may also be sufficient. Preferably the forms contacted with such atmosphere include Form VI and Form VII.

Amorphous form may also be prepared by drying various crystalline forms of valsartan. Drying of Forms I, III and VII results in amorphous form. The Form VII used as s

80
32

starting material is preferably that obtained by crystallization out of n-butyl acetate. Drying may be carried out under ambient or reduced pressure. Preferably, drying is carried out at a temperature of from about 40°C to about 60°C, more preferably in combination with a pressure of less than about 30 mm Hg. Approximately a few hours of drying, e.g. about 2 to about 5 hours, depending on the conditions, may be sufficient for transition.

Depending on the process used, the amorphous material may be substantially free of crystalline impurities, or contain substantial amounts of crystalline impurities.

10 Amorphous material containing substantial amounts of crystalline materials as impurities is hereby referred to as "valsartan essentially amorphous." As illustrated in Figure 1, the presence of crystalline impurities does not allow for a good halo shape pattern typical of amorphous form that is substantially free of crystalline material. If the amount of the crystalline impurities is low, it is possible that the crystals would not be detected by an
15 XRD, but the presence of the crystals even in low amounts results in the presence of a peak in the DSC thermogram.

The amorphous material that is substantially free of crystalline forms is hereby referred to as "valsartan purely amorphous." Figure 2 illustrates an XRPD pattern for this form,
20 where the halo shape of the pattern illustrates the substantial absence of crystalline structure. Peaks and bumps are particularly missing in the regions characteristic of crystalline form. Additionally, the "valsartan purely amorphous." has a DSC thermogram as substantially depicted in Fig. 3. The DSC thermogram lacks endothermic peaks, such as those above about 1 J/g, preferably those above about 0.5 J/g, in the region of from
25 about 80°C to about 100°C.

The examples further illustrate processes for obtaining both "valsartan essentially amorphous" and "valsartan purely amorphous."

30 Many processes of the present invention involve crystallization out of a particular solvent. One skilled in the art would appreciate that the conditions concerning crystallization can be modified without affecting the form of the polymorph obtained. For example, when mixing valsartan in a solvent to form a solution, warming of the mixture may be

necessary to completely dissolve the starting material. If warming does not clarify the mixture, the mixture may be diluted or filtered. To filter, the hot mixture may be passed through paper, glass fiber or other membrane material, or a clarifying agent such as celite. Depending upon the equipment used and the concentration and temperature of the solution, the filtration apparatus may need to be preheated to avoid premature crystallization.

The conditions may also be changed to induce precipitation. A preferred way of inducing precipitation is to reduce the solubility of the solvent. The solubility of the solvent may be reduced, for example, by cooling the solvent.

In one embodiment, an anti-solvent is added to a solution to decrease its solubility for a particular compound, thus resulting in precipitation. Another way of accelerating crystallization is by seeding with a crystal of the product or scratching the inner surface of the crystallization vessel with a glass rod. Other times, crystallization may occur spontaneously without any inducement. The present invention encompasses both embodiments where crystallization of a particular form of valsartan occurs spontaneously or is induced/accelerated, unless if such inducement is critical.

The starting material used for the processes of the present invention may be any crystalline or amorphous form of valsartan, including any solvates and hydrates. With processes where valsartan goes into solution, the form of the starting material is of minimal relevance since any solid state structure is lost in solution. With suspension and drying processes, the starting material may sometimes make a difference, as one of skill in the art would appreciate.

Pharmaceutical formulations of the present invention contain crystalline valsartan, such as one of those disclosed herein, or valsartan purely amorphous, optionally in mixture with other form(s) of valsartan. The valsartan prepared by the processes of the present invention are ideal for pharmaceutical formulation. In addition to the active ingredient(s), the pharmaceutical compositions of the present invention may contain one or more excipients. Excipients are added to the composition for a variety of purposes.

32 34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0079587
		Bogotá D.C., Agosto 09 de 2013 - 15:56:20

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS					NI 900.048.328
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559958604	09/08/2013	1.284.000.00

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	325.000.00	325.000.00	
				\$325.000.00	
=====					

SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-019553- -00003-0000
Fecha: 2013-08-12 16:11:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 28 35

35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0079590
		Bogotá D.C., Agosto 09 de 2013 - 15:56:20

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS					NI 900.048.328	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559958604	09/08/2013	1.284.000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	103.000.00	103.000.00
					\$103.000.00
=====					

SON: **CIENTO TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-019553- -00003-0000
Fecha: 2013-08-12 16:11:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 33 35