

OK



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-76575

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

DVN
NOV

TITULO: SALES DE VALNEMULINA CON ACIDOS ORGANICOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCION: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

IPC: C07C 323/52; A61K 31/22; A61P 31/04

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Julio de 2007

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000106

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000680

Fecha Enero 26, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/079535

Fecha Agosto 3, 2006

6

Título (54) SALES DE VALNEMULINA CON ACIDOS ORGANICOS

Clasificación Internacional (51) C07C 323/52, A61K 31/22 ; AGP 31/04

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Enero 26, 2005

(31) Número de Solicitud

05001498.4

9

Comprobante de pago No. 07-60.707

Fecha 26 de Julio de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2006/000680

3

Ingolf MACHER,

Moosweg 19,

A-6300 Wörgl

Austria

Nacionalidad: Austriaca

Annett GEISSLER, [DE/DE];

Hubstrasse 1/1,

79576 Weil am

Rhein-Haltingen

Alemania

Nacionalidad: Alemana

Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN,

Eckenbachweg 17,

79541 Lörrach

Alemania

Nacionalidad: Alemana

Uwe Thomas SCHOTE,

Blotzheimerstrasse 14,

CH-4055 Basel

Suiza

Nacionalidad: Alemana

Ferenc Jozsef RAKOCZI,

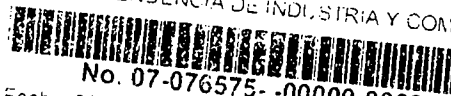
Gründenstrasse 54,

CH-4132 Muttenz

Suiza

Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076575-00000-0000

Fecha: 2007-07-26 16:21:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Lfs 11 PATENTEYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fojos 84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 60,707
FECHA : JULIO 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532137	26/07/2007	4,866,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

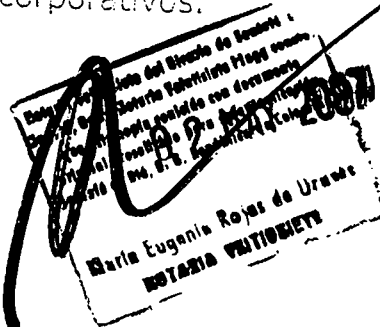
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

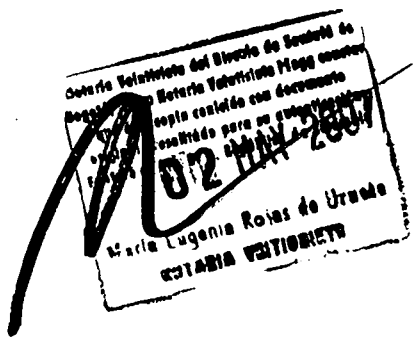
- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.




 Traductor Oficial
 JORGE E. SIERRA REYES
 Licencia 376-1993 Ministerio

7

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

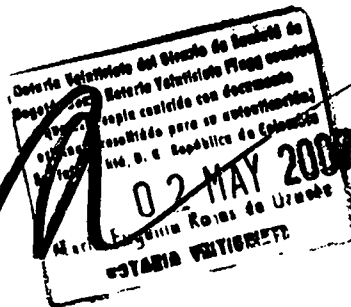
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346




Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minijusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Camarero
Pascal Thurn
Notaría Voluntaria del Estado de Bogotá
Bogotá, como Notaría Voluntaria Plazo menor
que ésta copia convalida con documento
que se presenta para su autenticación.
de Bogotá, D. C. República de Colombia
2 MAY 2007
NOTARIA VOLUNTARIA

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

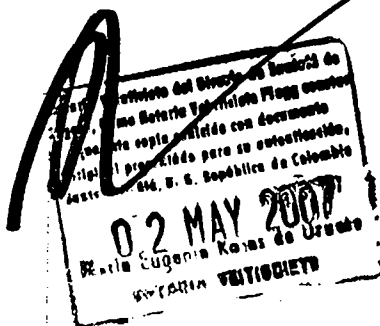
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin *Notar*

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prof.Nr. 975/2006



APONTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1954)

1. Country: Switzerland (Suisse/Schweiz)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified *26.05.2007*

5. in Basel (Bâle)

6. on

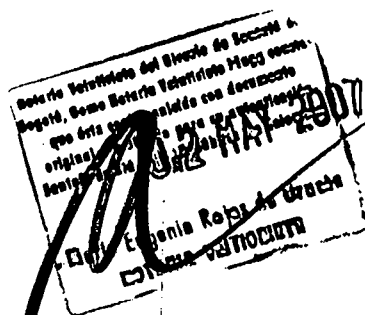
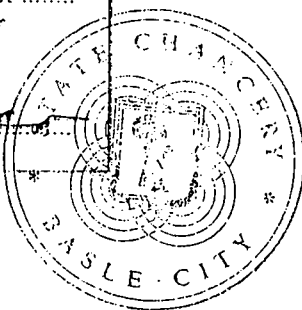
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *8.0991 18.05.07*

9. Seal/stamp

10. Signature:

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Ingolf MACHER, (2) Annett GEISLER, (3) Sussanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, (4) Uwe Thomas SCHOTE, (5) y Ferenc Jozsef RAKOCZI

Domiciliados respectivamente en

(1) Moosweg 19, 6300 Woergl, Austria

(2) Hubstrasse 1/1, 79576 Weil am Rhein – Haltingen, Alemania,

(3) Eckenbachweg 17, 79541 Lörrach, Alemania,

(4) Blotzheimerstr. 14, 4055 Basilea, Suiza y

(5) Gründenstrasse 54, 4132 Muttenz, Suiza

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

NUEVA FORMULACION

Presentada* en el RO el _____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Europea presentada el 26 de enero de 2005 y de acuerdo con la solicitud número 05001498.4, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos

12

en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 30 de enero de 2006.
Annett GEISLER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2006.
Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 23 de febrero de 2006.
Uwe Thomas SCHOTE, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2006.
Ferenc Jozsef RAKOCZI (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

13

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada "NUEVA FORMULACION", firmada por Ingolf MACHER, Annett GEISSLER, Sussanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, Uwe Thomas SCHOTE, y Ferenc Jozsef RAKOCZI; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	<u>[Firma Ilegible]</u>	<u>[Firma Ilegible]</u>
Nombre:	Reto Halbeisen	June Violet Mentel
Cargo:	Administrador Profesional de PI	Administrador Experto de PI
Fecha:	<u>06-03-2006</u>	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de la Sra. Annett GEISSLER, ciudadana Alemana, residente en Weil am Rhein-Haltingen, Alemania; la Sra. Sussanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, ciudadana Alemana, residente en Weil am Rhein-Haltingen, Alemania; el Sr. Uwe Thomas SCHOTE, ciudadano Aleman, residente en Basilea, Suiza, y el Sr. Ferenc Jozsef RAKOCZI, ciudadano de Muttenez, Suiza, residente en Muttenez, Suiza.

Adelante yo certifico con esto que las firmas anteriores son las firmas genuinas del Sr. Reto Halbeisen, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen, Suiza, y la Sra. June Violet Mentel, ciudadana de Crenchen/SO, Suiza, residente en Arleshiem,, Suiza, ambos actuando en nombre de Novartis AG, en Basilea, Suiza, ambos como ambos como los representantes del apoderado, ambos con las firmas adjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 27 días del mes de marzo de 2006

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr.: 424/2006

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Ingolf MACHER, (2) Annett GEISLER, (3) Sussanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, (4) Uwe Thomas SCHOTE, (5) y Ferenc Jozsef RAKOCZI

Domiciliados respectivamente en

(1) Moosweg 19, 6300 Woergl, Austria

(2) Hubstrasse 1/1, 79576 Weil am Rhein – Haltingen, Alemania,

(3) Eckenbachweg 17, 79541 Lörrach, Alemania,

(4) Blotzheimerstr. 14, 4055 Basilea, Suiza y

(5) Gründenstrasse 54, 4132 Muttenz, Suiza

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

NUEVA FORMULACION

Presentada* en el RO el _____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Europea presentada el 26 de enero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 05001498.4, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos

15

en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 25 de enero de 2006.
Ingolf MACHER, (firma ilegible) L.S.

16

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada "NUEVA FORMULACION", firmada por Ingolf MACHER, Annett GEISSLER, Sussanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, Uwe Thomas SCHOTE, y Ferenc Jozsef RAKOCZI; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	<u>[Firma Ilegible]</u>	<u>[Firma Ilegible]</u>
Nombre:	Ella Rutschmann	June Violet Mentel
Cargo:	Administrador Profesional de PI	Administrador Experto de PI
Fecha:	<u>30-01-2006</u>	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de la firma del Sr. Ingolf Macher, ciudadano Austriaco, residente en Woergl, Austria.

Adelante yo certifico con esto que las firmas anteriores son las firmas genuinas de la Sra. June Violet Mentel, ciudadana de Crenchen/SO, Suiza, residente en Arleshiem, Suiza, y la Sra. Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwill, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos actuando en nombre de Novartis AG, en Basilea, Suiza, ambos como ambos como los representantes del apoderado, ambos con las firmas adjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 1 día del mes de febrero de 2006

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr.: 140/2006

Legalización

Nosotros aquí certificamos que la firma del Dr. M Staehelin Notario de Basilea (Suiza), quién es personalmente reconocida por nosotros es legítima.

Basilea 2 de febrero de 2006

No. 1985

Cancillería de Estado del Canton de la ciudad de Basilea

(Firma Ilegible)

Ruedi Eggs.

(Sello)

Es una verdadera copia del documento original

Basilea, Suiza 5 días de Junio de 2007

(Firma) Ilegible

Dr. M. Staehelin

Notario

Leg. Prot Nr. 957/2007

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 6 DE JUNIO DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 6318/9466
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Helena Schaffner

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Ingolf MACHER, (2) Annett GEISLER, (3) Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, (4) Uwe Thomas SCHOTE, (5) and Ferenc Jozsef RAKOCZI,

respectively residing at

(1) Moosweg 19, 6300 Woergl, Austria,

(2) Hubstrasse 1/1, 79576 Weil am Rhein - Haltingen, Germany,

(3) Eckenbachweg 17, 79541 Lörrach, Germany,

(4) Blotzheimerstr. 14, 4055 Basel, Switzerland and

(5) Gründenstrasse 54, 4132 Muttenz, Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

New formulation

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on January 26, 2005 and accorded Application Number 05001498.4, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

109

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this ____ day of _____, 20____.

Name: Ingolf MACHER L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 30 day of January, 2006+ Annett GEISLER L.S.
Name: Annett GEISLER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 07 day of February, 2006.Susanne Christine Wieland-Berghausen L.S.
Name: Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

21

Case No. H -34107A/NAB

4

Executed this 23 day of February, 2006.

X Uwe Thomas Schote L.S.
Name: Uwe Thomas SCHOTE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____) s.s.:
_____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 07 day of February, 2006.

Ferenc Jozsef RAKOCZI
Name: Ferenc Jozsef RAKOCZI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____
County of _____) s.s.:
_____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

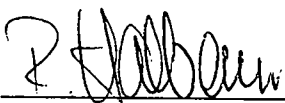
(Seal)

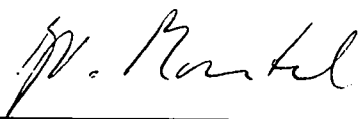
Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**New formulation**" signed by Ingolf MACHER, Annett GEISLER, Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, Uwe Thomas SCHOTE and Ferenc Jozsef RAKOCZI; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By 
Name Reto Halbeisen
Function Admin. Expert


June Violet Mentel
Admin. Professional

Date: 06.03.2006

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mrs. Annett Geissler**, German citizen, residing in Weil am Rhein - Haltingen, Germany, of **Mrs. Susanne Christine Wieland-Berghausen**, German citizen, residing in Wiel am Rhein - Haltingen, Germany, of **Mr Uwe Thomas Schote**, German citizen, residing in Basel, Switzerland, and of **Mr. Ferenc Jozsef Rakoczi**, citizen of Muttentz, Switzerland, residing in Muttentz, Switzerland.

Further I certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen, Switzerland, and **Mrs. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 27th (twenty-seventh) day of March 2006 (two thousand and six).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

g.Prot.Nr.: 626/2006

Case No. H -34107A/NAB

1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Ingolf MACHER, (2) Annett GEISSLER, (3) Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, (4) Uwe Thomas SCHOTE, (5) and Ferenc Jozsef RAKOCZI,

respectively residing at

- (1) Moosweg 19, 6300 Woergl, Austria,
- (2) Hubstrasse 1/1, 79576 Weil am Rhein - Haltingen, Germany,
- (3) Eckenbachweg 17, 79541 Lörrach, Germany,
- (4) Blotzheimerstr. 14, 4055 Basel, Switzerland and
- (5) Gründenstrasse 54, 4132 Muttenz, Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

New formulation

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the EP, patent application filed on January 26, 2005 and accorded Application Number 05001498.4, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

25

Case No.

2

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 25 day of 01, 2006.

Ingrid Macher L.S.
Name: Ingrid MACHER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

26

Case No. 3

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Name: Annett GEISSLER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Name: Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

27

Case No. 4

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Name: Uwe Thomas SCHOTE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.

Name: Ferenc Jozsef RAKOCZI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
_____ to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

28

Case No. H -34107A/NAB

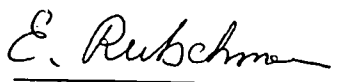
5

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "New formulation" signed by Ingolf MACHER, Annett GEISSLER, Susanne Christine WIELAND-BERGHAUSEN, Uwe Thomas SCHOTE and Ferenc Jozsef RAKOCZI; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :



Name :

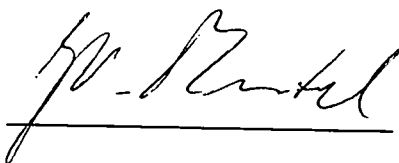
Ella Rutschmann

Function :

Administrative Professional

Date:

30.01.2006



June Violet Mentel

Administrative Professional

29

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signature is the genuine signature of **Mr. Ingolf Macher**, Austrian citizen, residing in Woergl, Austria.

Further I certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 1st (first) day of February 2006 (twothousandandsix).



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

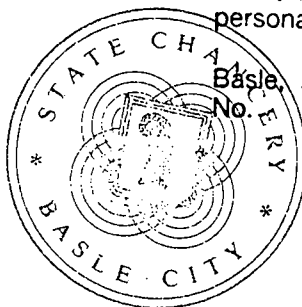
Legalization

We hereby certify that the signature of Mr

Dr. iur. M. Staehelin

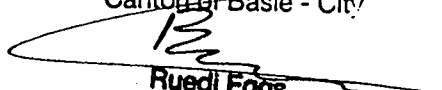
notary public in Basle (Switzerland), who is personally known to us, is genuine.

Leg.Prot.Nr.: 140 /2006



Basle, - 2. Feb. 2006
No. 1985

State Chancery of the
Canton of Basle - City

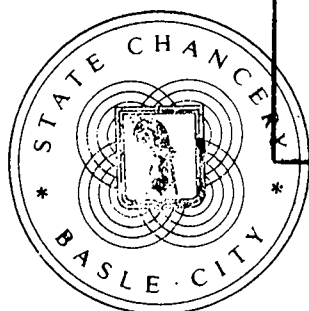

Ruedi Eggs

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 5th (fifth) day of June 2007 (twothousandandseven).

M. Staehelin, Notar

Leg. Prot. Nr. 957/2007



APOSTILLE (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by <u>Dr. iur. M. Staehelin</u>	
3. in his/her function as <u>off. Notar</u>	
4. and certified by the seal of the <u>Gen. anken</u>	
Certified <u>- 6. Juni 2007</u>	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <u>6318/9466</u>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <u>[Signature]</u> Helena Schaffner

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/079535 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 323/52 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)

Ferenc, József [CH/CH]; Gründenstrasse 54, CH-4132
Mettlen (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/000680

(74) Agent: LIPHARDT, Bernd; NOVARTIS AG, Corporate
Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 26 January 2006 (26.01.2006)

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05001498.4 26 January 2005 (26.01.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(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 AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

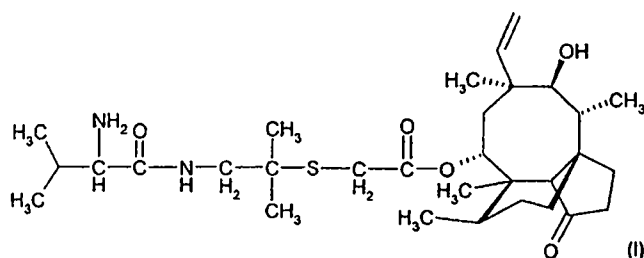
(75) Inventors/Applicants (for US only): MACHER, Ingolf
[AT/AT]; Moosweg 19, A-6300 Wörgl (AT). GEISSLER,
Annett [DE/DE]; Hubstrasse 1/1, 79576 Weil am
Rhein-Haltingen (DE). WIELAND-BERGHAUSEN,
Susanne, Christine [DE/DE]; Eckenbachweg 17, 79541
Lörrach (DE). SCHOTE, Uwe, Thomas [DE/CH];
Blotzheimerstrasse 14, CH-4055 Basel (CH). RAKOCZI,

Published:

— with international search 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: VALNEMULIN SALTS WITH ORGANIC ACIDS

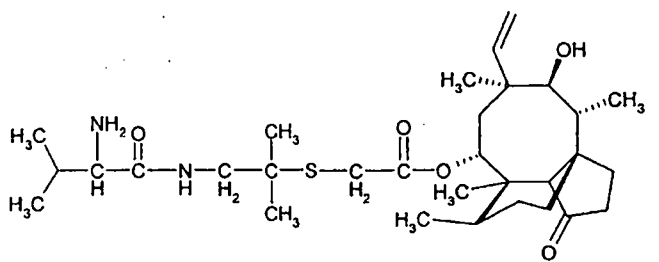


(57) Abstract: The invention relates to the produc-
tion of a new salt form of valnemulin, a compound of
formula I, which is notable for its good crystallinity
in higher purity, its simpler technical usability and im-
proved storage stability.

VALNEMULIN SALTS WITH ORGANIC ACIDS

The present invention relates to the preparation of a new salt form of valnemulin, which is notable for its good crystallinity in higher purity, its simpler technical usage and improved storage stability both as the pure active ingredient and also used in formulations.

Valnemulin, a compound of formula I, is known from EP 0153277, and as a formulated product it is marketed under the trade name Econor®.



As is generally known, this compound has anti-bacterial properties upon e.g. oral or parenteral administration and is therefore used for the prevention or cure of a series of bacterial infections in the field of animal health. The broad spectrum of activity includes e.g. *Streptococcus aronson*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma arthritis*, *Mycoplasma bovinitalium*, *Mycoplasma bovimastitidis*, *Mycoplasma bovirhinis*, *Mycoplasma sp.*, *Mycoplasma canis*, *Mycoplasma felis*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma gallinarum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *A. granularum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Actinobacillus laidlawii*, *Mycoplasma meleagridis*, *Mycoplasma neurolyticum*, *Mycoplasma pneumonia* und *Mycoplasma hyopneumoniae*.

WO 98/01127 additionally describes the outstanding activity of these compounds against a disease complex which occurs under conditions in which the animals have to be kept in crowded conditions, e.g. for the purpose of transport, and are therefore exposed to great stress. The most frequent pathogens that play a decisive role under these conditions are *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira* (formerly *Serpulina* or *Treponema*) *hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*, *Lawsonia intracellularis*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuromoniae* and *Haemophilus parasuis*, whereby diseases of the respiratory tract and other infections often occur together and lead to a complex clinical picture. Both herd animals and domestic animals are affected, e.g. cattle, sheep and pigs, chickens, dogs and cats.

- 2 -

Valnemulin as a free base is relatively unstable in storage and was therefore stabilised either in the form of the valnemulin-cyclodextrin complex (EP-0,524,63) or by microspherules (WO 03/45354), or used in the form of the free base prepared *in situ* (WO 01/41758) or predominantly in the form of the amorphous hydrochloride (EP-0,153,277, WO 98/01127, WO 01/37828). The only salt form described until now has been the amorphous hydrochloride, which is stable in storage as the pure substance and in the formulated product (Econor[®]). However, this only applies to a very limited extent, as will be shown below, in a mixture with other substances, especially with feed.

As is known *inter alia* from European patent specification EP0524632, antibiotics from the group of pleuromutilins, which includes valnemulin named herein, may be added to drinking water very simply when in the form of the water-soluble hydrochloride. In contrast, however, it has proved difficult to administer these antibiotics to the animals requiring treatment via the feed, since these antibiotics are broken down very rapidly by the feed components and are thus inactivated. However, when producing mixtures of feed and medicament, it is essential that a certain degree of stability in storage can be attained, as otherwise it is impossible to provide precise dosaging. Therefore, even earlier, various efforts were made to improve the stability of valnemulin in meal feed and in pelleted feed.

Whereas antibiotics can be administered to humans in the most varied application forms, such as tablets, coated tablets, emulsions, injection solutions and the like, because one can rely on the discipline and desire to recover in human patients, in the case of animals considerable practical problems are encountered.

An animal must have a natural willingness to take a medicinal preparation orally. Of course, an individual animal or a few animals can also be forced to take an antibiotic, by making it swallow or by injecting it. However, these methods using force are unacceptable to large animal holdings, as they are labour-intensive, require the veterinarian in each individual case and therefore lead to high costs. Therefore, in the management of groups of animals, simple and safe application forms must be found, especially those which are considerate to the animals, and which are either taken willingly by the animal or if enforced treatment is necessary, can be administered by the veterinarian, or where permitted, by the animal keeper himself or even fully automatically, and which keep costs within a tolerable limit.

One method which takes these circumstances into consideration is the correctly dosed administration of antibiotics incorporated into dry animal feed, i.e. meal feed or pelleted feed.

3A

- 3 -

Nowadays, domestic animals and productive livestock, e.g. pigs, also cattle, sheep and poultry, are often kept in animal housing which is equipped with the most modern, fully automatic feeding installations. In these, the feed is offered according to the age and weight of the animal, in quantities adapted to nutrient requirements, fully automatically in the feeding trough.

In such fully automated plants, the much-discussed feed pellets are used. The feed in question is compressed, highly compacted energy dry feed on a vegetable and/or animal basis, which may be enriched with additives such as amino acids, vitamins and minerals. These feed pellets are no more than artificial, free-flowing, round or oblong grains, balls or even rod-shaped objects, depending on the manufacturing process, of a uniform size tailored to the age and weight of the animals, which may be from a few millimetres for poultry to ca. one centimetre for adult pigs and cattle. Feed pellets are prepared by commercial feed mills by grinding the organic starting material, mixing the components in the desired composition and finally compressing into pellets, then they are filled into sacks and delivered to the animal keeper, who pours them into the distribution equipment. An important advantage of these pellets is their simple handling which is a result of their uniformity, their fluidity and their stability in storage. They can be easily filled and dispensed, transported via conveyor belts or pipelines and administered to each animal in a precisely proportioned amount, all fully automatically. In addition, pellets take up substantially less room than fresh feed and are eaten by the animals willingly and without problems.

There is therefore the possibility of adding to these pellets not only amino acids and other vital substances such as vitamins and minerals, but also antibiotics when needed. This is already being carried out in practice, but in the case of valnemulin meets with the particular difficulties as depicted, which are characteristic of this class of substance and will be explained more fully below.

It has been shown that valnemulin is rather unstable when producing pelleted feed, particularly when in contact with the feed material, especially constituents of vegetable or animal origin. This leads to substantial losses already at the preparation stage. In the preparation of pelleted feed, the dried organic starting material of animal or vegetable origin is ground, mixed intimately with the admixtures, vitamins, trace elements and other additives, i.e. substantially homogenized, and then optionally moistened with ca. 5 to 10% by weight water and compressed into feed pellets at elevated temperatures ranging from ca. 60 to 100°C at pressures of ca. 1 to 100 kbar. Short-term, local temperature peaks in the press,

- 4 -

so-called flashes, even reach 200°C for a short time. The retention time of the mass in the press is generally from ca. 5 to 180 seconds and depends *inter alia* on the size of the pellets.

Whereas valnemulin in the form of the dried, amorphous hydrochloride salt withstands these temperatures for a short time without significant decomposition and can be stored at room temperature even for a few months without any measurable loss of active ingredient, this active ingredient decomposes relatively rapidly under pressure and in intimate contact with animal or vegetable feed constituents and at the prevailing elevated temperatures. Contact with the constituents of the feed appears precisely to catalyse the decomposition process. Even if the phase involving the raised pressure and elevated temperature is kept as short as is technically possible, and the finished pellets are immediately cooled to room temperature directly after the compression process, one quarter to one third of the active ingredient, namely valnemulin, is still lost. The loss of active ingredient leads without doubt to problems of correct dosaging for the animal and thus to success of the treatment, as well as a considerable increase in costs of the end product.

It has also been shown that intact valnemulin in the pellets is considerably less stable in storage than for example the dry, amorphous hydrochloride. Breakdown of the active ingredient continues in the finished pellets even at room temperature. Even after three months, the content of active ingredient drops to below 60%. This relative instability has also led to the fact that exact dosaging of the active ingredient in the form of feed pellets could only be previously ensured for ca. 3 weeks after production of the pellet. Therefore, the animal keepers were forced to use only relatively freshly produced pellets. They could not pursue meaningful long-term storage and had to place a new production request with the feed mills every four to six weeks, so that fresh feed with a guaranteed content of antibiotics would be available to them. Though technically feasible, there is a high degree of logistics involved and this meant that the feed mills always had to produce small orders which did not necessarily suit their production programme, leading to enormous cleaning efforts between each batch in order to avoid cross-contamination, and thus to additional expense of the pellets.

For these reasons, a number of efforts were made to stabilize valnemulin and other representatives of the class of pleuromutilins, so that they withstand the raised temperatures and pressures during production of the pellets, without loss of active substance, and also have long-term practical stability in the form of the prepared pellets.

26

- 5 -

These unsuccessful attempts include e.g. (1) a reduction in active ingredient surface area by compressing into grains, with many different grain sizes being tried out, (2) sealing said grains of active ingredient with many different protective layers, for example with gelatins or different sugars and lacquers, (3) enclosing the active ingredient in porous materials, e.g. in various celluloses, starches, silicic acids or zeoliths with and without protective layers; or (4) chemical modification of the macrocyclic basic framework of the active ingredient. In a few cases, chemical modification did indeed lead to improved stability of the molecule *per se*, but at the same time led to a loss of efficacy.

In EP0524632, by forming a complex with cyclodextrin, an attempt was made to raise stability in storage of dry feed, which was also partially successful.

Another more successful attempt to stabilize pleuromutilins such as the aforementioned valnemulin is described in WO 03/45354. In this, the active ingredient is enclosed in microspherules in a special procedure; these microspherules are then added to the dry animal feed and compressed into pelleted feed at a higher pressure and elevated temperature. However, this procedure is technically very complex and leads to a substantial increase in the cost of the pelleted feed.

Other patent references, e.g. WO 01/41758, describe the production of injection solutions and the thereby associated technical difficulties. In the case of injections, *inter alia* undesired side effects are observed, ranging from mild skin irritation to poorly healing necrosis. This is also one of the reasons that valnemulin has mainly been used orally until now. Users have also sometimes complained that aqueous solutions show no depot action. A further problem is that valnemulin in free form, as the so-called valnemulin base, is also extraordinarily unstable and was therefore produced as the amorphous hydrochloride salt, and since then was preferably used in this form to treat bacterial infections. Injection forms with improved tolerance are described in the above WO 01/41758. Preparations with amorphous valnemulin hydrochloride lead, in isolated cases, to palatability problems if they are offered orally, especially in liquid form.

It is therefore evident that, as before, there is a great need for an application form of valnemulin, which is simple and therefore inexpensive to produce, which thanks to its precise mixability with foodstuffs can be measured out efficiently and reproducibly, and which leads to the desired stability during preparation and storage of dry animal feed.

In a few patent references, salts of valnemulin with organic acids have already been mentioned or even specifically named. For example, in EP-0,153,277, the hydrogen

fumarate, the fumarate and the naphthalene-1,5-sulphonate of valnemulin are named specifically. However, when studying this reference, it is established that these are purely hypothetical substances, since there is no report on the preparation thereof nor on any kind of chemical or biological data. The only salt disclosed in EP-0,153,277 is amorphous hydrochloride. Consequently, as before, salts of valnemulin with organic acids, especially in crystalline form, are new. Even crystalline hydrochloride is not described anywhere.

We have now surprisingly succeeded in preparing an application form of valnemulin with certain salts of organic acids, which combines the said stability and palatability advantages and can be produced inexpensively, whereby in terms of the present invention the crystalline salts with organic acids are preferred, since their stability over the amorphous salts is substantially increased and, in addition, the crystalline salts are far better accepted by animals when administered orally. Palatability of oral forms of administration in animal medicine can be crucial to success or failure of treatment. It is therefore also an aim of the present invention to provide an application form with improved palatability.

The present invention solves this problem in an optimum way by reacting valnemulin with organic acids to form an acid addition salt, which surprisingly has high crystallinity and stability in storage. In principle, all physiologically acceptable organic acids are suitable. Examples of suitable acids are monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, ascorbic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid or mandelic acid, but also dicarboxylic acids such as oxalic acid, malonic acid, succinic acid, aspartic acid, glutamic acid, glutaric acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, maleic acid, fumaric acid, phthalic acid, isophthalic acid, terephthalic acid, malic acid or tartaric acid, or even tricarboxylic acids, e.g. citric acid. In general, the enantiomer-pure mono- and dicarboxylic acids are to be preferred. D-tartaric acid and fumaric acid are especially suitable, and in particular D-tartaric acid.

The advantage of the acid addition salts produced according to this invention also lies in the good crystallinity, which leads to high purity and thus safety in using the application forms prepared therefrom.

One general process for producing pure valnemulin salts with organic acids consists e.g. in

- a) reacting crude valnemulin hydrochloride with a base to form the free valnemulin base,
- b) if required extracting the free base with an organic solvent and isolating by conventional processes,



- 7 -

- c) reacting the valnemulin base in an organic solvent or a mixture of organic solvents and optionally water with an organic acid, optionally at elevated temperature, and
- d) if required after adding seeding crystals, if required by slowly cooling the reaction solution, allowing the valnemulin acid addition salt to crystallise.

In the case of di- or tri-basic organic acids, equimolar or equinormal amounts of acid may be reacted with the valnemulin base, equimolar amounts being preferred.

Suitable bases for releasing the valnemulin base are e.g. alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, hydrides, amides, alkanolates, acetates or carbonates, alkylamines, alkylenediamines, optionally N-alkylated, optionally unsaturated, cycloalkylamines, ammonium hydroxides, as well as carbocyclic amines. Those which may be mentioned by way of example are sodium hydroxide, hydride, amide, methanolate, acetate, carbonate, potassium tert.-butanolate, hydroxide, carbonate, hydride, calcium hydride, triethylamine, diisopropylethylamine, triethylenediamine, cyclohexylamine, N-cyclohexyl-N,N-dimethylamine, benzyltrimethylammonium hydroxide, as well as 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU). Preference is given to alkali metal hydroxides, especially sodium hydroxide.

Suitable solvents for extracting the free valnemulin base are aromatic, aliphatic and alicyclic hydrocarbons and halogenated hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, mesitylene, tetraline, chlorobenzene, dichlorobenzene, bromobenzene, petroleum ether, hexane, cyclohexane, dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, dichloroethane, trichloroethene or tetrachloroethene; esters, such as methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate or butyl acetate; or ethers, such as diethylether, dipropyl ether, diisopropyl ether, dibutyl ether, tert.-butylmethyl ether, ethyleneglycol monomethyl ether, ethyleneglycol monoethyl ether, ethylene glycoldimethyl ether, dimethoxydiethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, or mixtures thereof. Preference is given to ethers, especially tert.-butylmethyl ether.

Suitable solvents for reacting the valnemulin base with an organic acid are aromatic, aliphatic and alicyclic hydrocarbons and halogenated hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, mesitylene, tetraline, chlorobenzene, dichlorobenzene, bromobenzene, petroleum ether, hexane, cyclohexane, dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, dichloroethane, trichloroethene or tetrachloroethene; esters, such as methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate or butyl acetate; ethers, such as diethyl ether, dipropyl ether, diisopropyl ether, dibutyl ether, tert-butyl methyl ether, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol dimethylether, dimethoxydiethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; ketones such as acetone, methyl ethyl

39

- 8 -

ketone or methyl isobutyl ketone; alcohols such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, ethylene glycol or glycerol; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-diethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone or hexamethylphosphoric acid triamide; or nitriles such as acetonitrile or propionitrile; and sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide, or mixtures thereof with and without water.

Preference is given to esters and ketones, as well as mixtures thereof with water, especially mixtures of ethyl acetate, acetone and water. The solvent mixtures that are especially preferred are those consisting of ca. 70% by volume to ca. 90% by volume of ethyl acetate, ca. 5% by volume to ca. 25% by volume of acetone and ca. 0 to ca. 5% by volume of water, in particular mixtures consisting of ca. 75% by volume to ca. 80% by volume of ethyl acetate, ca. 20% by volume to ca. 25% by volume of acetone and ca. 1% to ca. 2% by volume of water.

In the following, by way of example, preparation processes are described for valnemulin acid addition salts from the reaction of free valnemulin or its hydrochloride with organic acids. All temperatures are given in degrees Celsius.

Preparation examples

Example 1: Preparation of valnemulin-D-hydrogen tartrate by exchange of salts

a) 30.1 g of valnemulin hydrochloride are added whilst stirring to 300 ml of water which has been heated to 30-35°C. Afterwards, 150 ml of tert.-butylmethyl ether are added, and the pH is adjusted to 8 to 9 with ca. 5 ml of 10 n sodium hydroxide solution. After stirring for 5 minutes at 30-35°C, the organic phase is separated and washed twice, each time with 100 ml of water. The organic solvent is subsequently distilled off under normal pressure.

b) The residue of evaporation, consisting of non-purified valnemulin, is dissolved at ca. 40°C in a prepared solution of 50 ml of ethanol and 7.5 g of D-tartaric acid, and the mixture stirred with 350 ml of methyl ethyl ketone. Upon reaching a temperature of 35°C, seeding crystals are added whilst stirring thoroughly, whereupon the title compound slowly crystallises. The suspension is stirred for a further ca. 8 hours, whilst cooling passively. The product is subsequently filtered, washed with methyl ethyl ketone, and dried at 50°C. The title compound is thus obtained as white crystals having a m.p. of 130°C.

Example 2: Preparation of valnemulin D-hydrogen tartrate from the free base

23.5 g of valnemulin are dissolved at 65°C in 240 ml of a solvent mixture consisting of 78% ethyl acetate, 20.5% acetone and 1.5% water, then 6.9 g of D-tartaric acid are added, and



the mixture is stirred until a clear solution is obtained. Whilst continuing to stir, 25 mg of seeding crystals are added, and ca. 10 minutes thereafter crystallisation commences. The suspension is stirred for a further hour at boiling temperature, and then cooled to room temperature over the course of 2 hours. The precipitated product is filtered and dried in a vacuum over night at 50°C. The title compound is thus obtained as white crystals having a m.p. of 172°C.

Example 3: Preparation of valnemulin hydrogen fumarate from the free base

59.3 g of valnemulin are dissolved at 40°C in 220 ml of a solvent mixture consisting of 78% ethyl acetate, 20.5% acetone and 1.5% water, then 12.1 g of fumaric acid are added, and the mixture is stirred until a clear solution is obtained. Afterwards, the mixture is cooled to 30°C and 0.5 g of seeding crystals are added whilst stirring. The mixture is subsequently stirred for a further 3 hours at 30°C and then left to cool to room temperature over night. Afterwards, the mixture is stirred for a further 2 hours at 0°C. Finally, the cold suspension is filtered, the residue washed with ethyl acetate and dried over night in a vacuum at 50°C. The title compound is thus obtained as white crystals having a m.p. of 132°C.

Stability tests

In order to test the stability of the valnemulin acid addition salts in animal feed, the calculated amount of the acid addition salt (corresponding to a target dose of 100 ppm) is added to ca. 4 kg of wheat-based animal feed and mixed in a high-speed laboratory mixer for 60 seconds to form a first premix (PM1). The ca. 4 kg of premix PM1 is then transferred to a horizontal mixer and mixed with 21 kg of the same feed for a further 6 minutes to form a further premix (PM2). The ca. 25 kg of premix PM2 is transferred to a vertical mixer and intimately mixed with a further 175 kg of the same animal feed for 8 minutes, whereupon a homogeneous, treated mixture is obtained, which contains valnemulin concentrations corresponding to the target dose of 100 ppm.

Prior to further processing, samples of ca. 100 g each are taken from the upper, centre and lower part of the medicinal feed mixture, in order to test its homogeneity. In addition, further samples are taken randomly for use in stability tests.

The finished, treated medicinal feed is now ready for pelleting. With this in mind, it is conveyed to a finishing chamber, to which 3 kg of water and saturated steam are added, in order to adjust the pelleting temperature to 75°C to 85°C. The 200 kg of finished medicinal feed is then fed continuously into the pelleting press of the feed mill over the course of

21

- 10 -

ca. 20 mins. Afterwards, the pellets are dried in batches in a continuous stream of air, and cooled.

To examine the homogeneity of the pelleted medicinal feed, several samples of ca. 100 g each are taken at the start, middle and end of the pelleting process. In addition, samples are taken in a random order from each batch, in order to test the stability in storage.

For the following examples, the amounts of active ingredient per 200 kg of animal feed are 20 g of valnemulin hydrochloride, valnemulin D-hydrogen tartrate, or valnemulin hydrogen fumarate, which corresponds to 100 ppm of valnemulin in the feed.

In the following table 1, by way of example, the stabilities of different acid addition salts of valnemulin in the pelleting procedure for the animal feed are compared.

Table 1: Loss of active substance in the pelleting procedure at 75°C

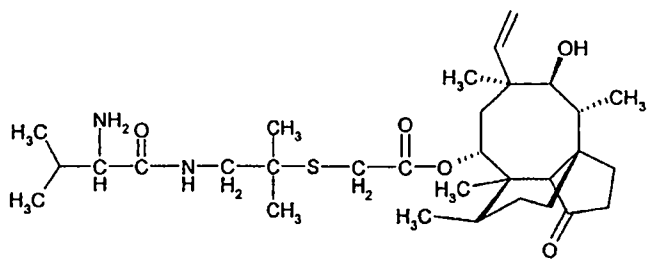
active substance	average loss in %
valnemulin hydrochloride	11.6
valnemulin D-hydrogen tartrate	0.3
valnemulin hydrogen fumarate	0.2

These data show the extraordinarily high stability of the addition salts of valnemulin with organic acids, compared with the known hydrochloride.

12

What is claimed is

1. Salts consisting of valnemulin of formula I



and organic acids.

2. Salts according to claim 1, characterised in that the organic acids are selected from the group consisting of monocarboxylic acids, dicarboxylic acids and tricarboxylic acids.
3. Salts according to claim 1, characterised in that the organic acids are selected from the group consisting of formic acid, acetic acid, propionic acid, ascorbic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, mandelic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, aspartic acid, glutamic acid, glutaric acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, maleic acid, fumaric acid, phthalic acid, isophthalic acid, terephthalic acid, malic acid, tartaric acid, and citric acid
4. Salts according to claim 1, characterised in that the organic acids are selected from the group consisting of enantiomer-pure mono- and dicarboxylic acids.
5. Salts according to claim 1, characterised in that the organic acids are selected from the group consisting of D-tartaric acid and fumaric acid.
6. Salts according to claim 1, characterised in that the organic acid is D-tartaric acid.
7. Salts according to one of claims 1 to 6, characterised in that said salts are present in crystalline form.
8. Process for the production of the salts according to one of claims 1 to 7, characterised by
 - a) reacting crude valnemulin hydrochloride with a base to form the free valnemulin base,
 - b) if required extracting the free base with an organic solvent and isolating by conventional processes,
 - c) reacting the valnemulin base in an organic solvent or a mixture of organic solvents and optionally water with an organic acid, optionally at elevated temperature, and

23

- 12 -

d) if required after adding seeding crystals, if required by slowly cooling the reaction solution, allowing the valnemulin acid addition salt to crystallise.

9. Process according to claim 8, characterised in that extraction of the valnemulin base takes place in an ether.

10. Process according to claim 8, characterised in that extraction of the valnemulin base takes place in tert.-butyl methyl ether.

11. Process according to claim 8, characterised in that the reaction of the valnemulin base with an organic acid takes place in a solvent from the group of alcohols and ketones.

12. Process according to claim 11, characterised in that the solvent is ethanol and methyl ethyl ketone.

13. Process according to claim 8, characterised in that the reaction of the valnemulin base with an organic acid takes place in a solvent from the group of esters and the group of ketones and water.

14. Process according to claim 13, characterised in that the solvent mixture consists of ethyl acetate, acetone and water.

15. Process according to claim 13, characterised in that the solvent mixture consists of ca. 70% by volume to ca. 90% by volume of ethyl acetate, ca. 5% by volume to ca. 25% by volume of acetone and ca. 0 to ca. 5% by volume of water.

16. Process according to claim 13, characterised in that the solvent mixture consists of ca. 75% by volume to ca. 80% by volume of ethyl acetate, ca. 20% by volume to ca. 25% by volume of acetone and ca. 1 to ca. 2% by volume of water.

17. Use of a salt according to one of claims 1 to 6 for producing a medicament for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals.

18. Use of a salt according to one of claims 1 to 6 as an animal feed additive.

19. Animal feed pellets, characterised in that they contain an active amount of at least one salt according to one of claims 1 to 6.

20. Use of a salt according to one of claims 1 to 6 as a drinking water additive.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C323/52 A61K31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 153 277 A (SANDOZ AG; SANDOZ-PATENT-GMBH; SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCH) 28 August 1985 (1985-08-28) cited in the application page 4, line 25; claims 5-8; example 1	1-5, 17-20
Y	claim 5	1-5, 17-20
X	WO 98/01127 A (BIOCHEMIE GESELLSCHAFT MBH; BURCH, DAVID, GEORGE, SIDNEY; RIPLEY, PAUL) 15 January 1998 (1998-01-15) cited in the application Seite 1, Zeile 21 bis Zeile 24; Seite 37, letzter Absatz bis Seite 38, Zeile 7; Ansprüche 1, 7, 8	1-5, 17-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2006

Date of mailing of the international search report

19/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000680

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/082260 A (SANDOZ GMBH; ASCHER, GERD; STAUFFER, FRIEDRICH; BERNER, HEINZ; MANG, R) 9 October 2003 (2003-10-09) page 35, line 4 - line 11; claim 5 -----	1-5, 17-20
A	EP 0 524 632 A (BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H) 27 January 1993 (1993-01-27) cited in the application abstract -----	1-5, 17-20
A	GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" 1986, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, PAGE(S) 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 the whole document -----	1-16
A	BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS". JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1977, pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549 the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000680

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0153277	A	28-08-1985	AU 585209 B2	15-06-1989
			AU 3877385 A	12-09-1985
			CA 1249281 A1	24-01-1989
			CY 1565 A	17-05-1991
			DK 72885 A	18-08-1985
			ES 8606262 A1	01-10-1986
			FI 850654 A	18-08-1985
			GR 850415 A1	18-06-1985
			HK 103690 A	21-12-1990
			HU 39155 A2	28-08-1986
			IE 58232 B1	11-08-1993
			IL 74355 A	29-04-1988
			JP 1886041 C	22-11-1994
			JP 6008278 B	02-02-1994
			JP 60199870 A	09-10-1985
			KR 9201990 B1	09-03-1992
			NZ 211131 A	30-08-1988
			PH 21588 A	11-12-1987
			PL 251972 A1	03-12-1985
			SG 69290 G	23-11-1990
			US 4675330 A	23-06-1987
WO 9801127	A	15-01-1998	AU 718701 B2	20-04-2000
			AU 3692997 A	02-02-1998
			BG 64369 B1	30-12-2004
			BG 103002 A	30-09-1999
			BR 9710208 A	10-08-1999
			CA 2256514 A1	15-01-1998
			CN 1223576 A	21-07-1999
			CZ 9804381 A3	17-03-1999
			EP 0910363 A1	28-04-1999
			IL 127299 A	17-05-2005
			JP 2000514072 T	24-10-2000
			KR 2000022561 A	25-04-2000
			NO 986198 A	30-12-1998
			NZ 333261 A	29-09-2000
			OA 10951 A	26-02-2003
			PL 330726 A1	24-05-1999
			RU 2197237 C2	27-01-2003
			SK 2799 A3	10-09-1999
			US 6130250 A	10-10-2000
WO 03082260	A	09-10-2003	AU 2003219107 A1	13-10-2003
			BR 0308813 A	04-01-2005
			CN 1642535 A	20-07-2005
			EP 1492518 A2	05-01-2005
			JP 2005529088 T	29-09-2005
			US 2005215637 A1	29-09-2005
EP 0524632	A	27-01-1993	AT 400674 B	26-02-1996
			AT 147791 A	15-07-1995
			AU 656987 B2	23-02-1995
			AU 2053692 A	28-01-1993
			BG 61864 B1	31-08-1998
			CA 2074385 A1	25-01-1993
			CN 1068813 A	10-02-1993
			CZ 9202311 A3	17-02-1993
			DE 69221793 D1	02-10-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000680

27

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0524632	A	DK 524632 T3	29-09-1997
		ES 2104775 T3	16-10-1997
		FI 923342 A	25-01-1993
		GR 3025497 T3	27-02-1998
		HU 63828 A2	28-10-1993
		HU 9500678 A3	28-12-1995
		IE 922392 A1	27-01-1993
		IL 102597 A	18-06-1996
		JP 3296847 B2	02-07-2002
		JP 5201962 A	10-08-1993
		KR 237719 B1	15-01-2000
		MX 9204318 A1	29-07-1994
		NO 922901 A	25-01-1993
		NZ 243662 A	26-10-1994
		RO 111680 B1	30-12-1996
		SG 44633 A1	19-12-1997
		SK 231192 A3	08-03-1995
		RU 2099324 C1	20-12-1997
		ZA 9205600 A	24-01-1994

25

Mycoplasma fermentans, *Mycoplasma gallinarum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *A. granularum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Actinobacillus laidlawii*, *Mycoplasma meleagridis*, *Mycoplasma neurolyticum*, *Mycoplasma pneumonia*, y *Mycoplasma hyopneumoniae*.

La Publicación Internacional Número WO 98/01127 describe adicionalmente la actividad sobresaliente de estos compuestos contra una enfermedad compleja que se presenta bajo condiciones en las que los animales se tienen que mantener en condiciones hacinadas, por ejemplo, para el propósito del transporte, y por consiguiente, están expuestos a una gran tensión. Los patógenos más frecuentes que tienen un papel decisivo bajo estas condiciones son *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira* (anteriormente *Serpulina* o *Treponema*) *hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*, *Lawsonia intracellularis*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuromoniae* y *Haemophilus parasuis*, por los que con frecuencia se presentan juntas enfermedades del tracto respiratorio y otras infecciones, y conducen a un cuadro clínico complejo. Tanto los animales de rebaño como los animales domésticos son afectados, por ejemplo, reses, ovejas y cerdos, pollos, perros y gatos.

La valnemulina, como la base libre, es relativamente inestable en almacenamiento, y por consiguiente, se estabilizó ya sea en la forma del complejo de valnemulina-ciclodextrina

(Patente Europea Número EP-0,524,63), o bien mediante microesférulas (Publicación Internacional Número WO 03/45354), o se utilizó en la forma de la base libre preparada *in situ* (Publicación Internacional Número WO 01/41758), o
5 predominantemente en la forma del clorhidrato amorfo (Patentes Números EP-0,153,277; WO 98/01127; WO 01/37828). La única forma de sal descrita hasta ahora ha sido el clorhidrato amorfo, el cual es estable en almacenamiento como la sustancia pura y en el producto formulado (Econor®). Sin embargo, esto solamente se
10 aplica hasta un grado muy limitado, como se demostrará más adelante, en una mezcla con otras sustancias, en especial con el alimento.

Como se conoce, entre otras cosas, de la especificación de Patente Europea Número EP-0524632, se pueden agregar muy
15 simplemente antibióticos del grupo de las pleuromutilinas, el cual incluye a la valnemulina mencionada en la presente, en el agua para beber, cuando está en la forma del clorhidrato soluble en agua. Sin embargo, en contraste, ha probado ser difícil administrar estos antibióticos a los animales que requieren
20 tratamiento por medio del alimento, debido a que estos antibióticos se descomponen muy rápidamente mediante los componentes del alimento, y por consiguiente, se inactivan. Sin embargo, cuando se producen mezclas de alimento y medicamento, es esencial que se pueda obtener cierto grado de
25 estabilidad en almacenamiento, debido a que de otra manera, es

imposible proporcionar una dosificación precisa. Por consiguiente, aun anteriormente, se hicieron varios esfuerzos por mejorar la estabilidad de la valnemulina en el alimento de harina y en el alimento granulado.

5 Aunque los antibióticos se pueden administrar a seres humanos en las formas de aplicación más variadas, tales como tabletas, tabletas recubiertas, emulsiones, soluciones para inyección y similares, debido a que uno se puede apoyar en la disciplina y en el deseo de recuperarse en los pacientes
10 humanos, en el caso de los animales, se encuentran problemas prácticos considerables.

Un animal debe tener un deseo natural de tomar una preparación medicinal oralmente. Por supuesto, un animal individual o unos cuantos animales, también pueden ser forzados
15 a tomar un antibiótico, haciendo que lo traguen o inyectándoselos. Sin embargo, estos métodos utilizando la fuerza son inaceptables para las propiedades de animales grandes, debido a que son intensos en mano de obra, requieren del veterinario en cada caso individual, y por consiguiente, conducen
20 a altos costos. Por consiguiente, en el manejo de grupos de animales, se deben encontrar formas de aplicación simples y seguras, en especial aquéllas que consideren a los animales, y que sean tomadas ya sea por el deseo del animal, o si es necesario un tratamiento forzado, que puedan ser administradas
25 por el veterinario, o donde se permita, por el cuidador mismo del

animal, o incluso de una manera completamente automática, y que mantengan los costos dentro de un límite tolerable.

Un método que toma en consideración estas circunstancias, es la administración correctamente dosificada de
5 antibióticos incorporados en el alimento seco para animales, es decir, alimento en harina o alimento granulado.

En la actualidad, los animales domésticos y el ganado productor, por ejemplo, cerdos, y también reses, ovejas y aves de corral, con frecuencia se guardan en alojamientos para animales
10 que están equipados con las instalaciones más modernas de alimentación completamente automáticas. En éstas, el alimento se ofrece de acuerdo con la edad y el peso del animal, en cantidades adaptadas a los requerimientos de nutrientes, de una forma completamente automática, en la artesa de alimentación.

15 En estas plantas completamente automatizadas, se utilizan los gránulos alimenticios ya muy discutidos. El alimento en cuestión es un alimento energético seco comprimido y altamente compactado sobre una base vegetal y/o animal, el cual puede estar enriquecido con aditivos, tales como aminoácidos, vitaminas
20 y minerales. Estos gránulos alimenticios no son más que granos redondos u oblongos artificiales de flujo libre, bolas, o inclusive objetos en forma de varillas, dependiendo del proceso de manufactura, de un tamaño uniforme hecho a la medida de la edad y peso de los animales, que pueden ser de unos cuantos
25 milímetros para las aves de corral, hasta aproximadamente un



centímetro para los cerdos adultos y las reses. Los gránulos alimenticios son preparados por molinos de alimento comerciales mediante la molienda del material de partida orgánico, la mezcla de los componentes en la composición deseada, y finalmente la
5 compresión en gránulos, y luego se llenan en sacos y se entregan al cuidador del animal, quien los vierte en el equipo de distribución. Una ventaja importante de estos gránulos es su manejo simple, que es un resultado de su uniformidad, su fluidez, y su estabilidad en almacenamiento. Se pueden llenar y dosificar
10 fácilmente, transportar mediante bandas transportadoras o tuberías, y administrar a cada animal en una cantidad precisamente proporcionada, todo de una manera completamente automática. En adición, los gránulos ocupan sustancialmente menos espacio que el alimento fresco, y son comidos por los
15 animales voluntariamente y sin problemas.

Por consiguiente, existe la posibilidad de agregar a estos gránulos no solamente aminoácidos y otras sustancias vitales tales como vitaminas y minerales, sino también antibióticos cuando sean necesarios. Esto ya se está llevando a cabo en la
20 práctica, pero en el caso de la valnemulina, se encuentra con las dificultades particulares mencionadas, las cuales son características de esta clase de sustancia, y se explicarán más completamente más adelante.

Se ha demostrado que la valnemulina es más bien
25 inestable cuando se produce el alimento granulado, en particular

cuando se pone en contacto con el material alimenticio, en especial con los constituyentes de origen vegetal o animal. Esto conduce a pérdidas sustanciales ya en la etapa de preparación. En la preparación del alimento granulado, el material de partida
5 orgánico seco de origen animal o vegetal se muele, se mezcla íntimamente con las mezclas, vitaminas, elementos traza, y otros aditivos, es decir, se homogeneizan sustancialmente, y luego opcionalmente se humedecen con de aproximadamente el 5 al 10 por ciento en peso de agua, y se comprimen para obtener los
10 gránulos alimenticios a temperaturas elevadas que están en el intervalo de aproximadamente 60°C a 100°C, a presiones de aproximadamente 1 a 100 kbar. Los picos de temperatura locales de corto plazo en la prensa, denominados como destellos, incluso alcanzan los 200°C durante un corto tiempo. El tiempo de
15 retención de la masa en la prensa es en general de aproximadamente 5 a 180 segundos, y depende, entre otras cosas, del tamaño de los gránulos.

Aunque la valnemulina en la forma de la sal de clorhidrato amorfa y seca soporta estas temperaturas durante un corto
20 tiempo sin una descomposición significativa, y se puede almacenar a temperatura ambiente inclusive durante unos cuantos meses sin que haya una pérdida mensurable del ingrediente activo, este ingrediente activo se descompone de una forma relativamente rápida bajo presión y en contacto íntimo con los
25 constituyentes animales o vegetales del alimento y a las elevadas

55

temperaturas prevalecientes. El contacto con los constituyentes del alimento parece catalizar precisamente el proceso de descomposición. Aun cuando la fase que involucra la presión y temperatura elevadas se mantenga tan corta como sea
5 técnicamente posible, y que los gránulos terminados se enfríen inmediatamente a temperatura ambiente directamente después del proceso de compresión, todavía se pierde de una cuarta parte a una tercera parte del ingrediente activo, es decir, la valnemulina. La pérdida del ingrediente activo conduce sin duda a problemas
10 de la dosificación correcta para el animal, y por lo tanto, del éxito del tratamiento, así como a un aumento considerable en los costos del producto final.

También se ha demostrado que la valnemulina intacta en los gránulos es considerablemente menos estable en
15 almacenamiento que, por ejemplo, el clorhidrato amorfo seco. La descomposición del ingrediente activo continúa en los gránulos terminados, inclusive a temperatura ambiente. Aun después de tres meses, el contenido de ingrediente activo cae hasta debajo del 60 por ciento. Esta inestabilidad relativa también ha
20 conducido al hecho de que la dosificación exacta del ingrediente activo en la forma de gránulos alimenticios solamente se podría asegurar previamente durante aproximadamente 3 semanas después de la producción del gránulo. Por consiguiente, los cuidadores de animales son forzados a usar solamente gránulos
25 relativa-mente recién producidos. No podrían buscar un

almacenamiento a largo plazo significativo, y tendrían que hacer una nueva solicitud de producción en los molinos de alimentos cada cuatro a seis semanas, de tal manera que estuviera disponible para ellos un alimento fresco con un contenido de antibióticos garantizado. Aunque es técnica-mente factible, hay un alto grado de logística involucrada, y esto significa que los molinos de alimentos siempre tendrían que producir órdenes pequeñas que no necesariamente se adaptarían a su programa de producción, conduciendo a enormes esfuerzos de limpieza entre cada lote con el objeto de evitar la contaminación cruzada, y por lo tanto, a un alto costo de los gránulos.

Por estas razones, se hicieron esfuerzos por estabilizar la valnemulina y otros representantes de la clase de pleuromutilinas, de tal manera que soportaran las temperaturas y presiones elevadas durante la producción de los gránulos, sin pérdida de la sustancia activa, y también que tuvieran una estabilidad práctica a largo plazo en la forma de los gránulos preparados.

Estos intentos sin éxito incluyen, por ejemplo: (1) una reducción en el área superficial del ingrediente activo al comprimirse en granos, probándose muchos tamaños de granos diferentes, (2) sellar los granos de ingrediente activo con muchas capas protectoras diferentes, por ejemplo con gelatinas o diferentes azúcares y lacas, (3) encerrar al ingrediente activo en materiales porosos, por ejemplo, en diferentes celulosas, almidones, ácidos silícicos o zeolitas con y sin capas protectoras;

57

ó (4) la modificación química de la estructura básica macrocíclica del ingrediente activo. En unos cuantos casos, la modificación química realmente condujo a una mejor estabilidad de la molécula por sí misma, pero al mismo tiempo condujo a una pérdida de
5 eficacia.

En la Patente Europea Número EP-0524632, mediante la formación de un complejo con ciclodextrina, se hizo un intento por elevar la estabilidad en almacenamiento del alimento seco, el cual también tuvo un éxito parcial.

10 En la Publicación Internacional Número WO 03/45354 se describe otro intento más exitoso por estabilizar las pleuromutilinas, tales como la valnemulina anteriormente mencionada. En ésta, el ingrediente activo se encierra en microesférulas en un procedimiento especial; entonces estas
15 microesférulas se agregan al alimento seco para animales, y se comprimen para formar el alimento granulado a una presión más alta y a una temperatura elevada. Sin embargo, este procedimiento es técnicamente muy complejo y conduce a un aumento sustancial en el costo del alimento granulado.

20 Otras referencias de patentes, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 01/41758, describen la producción de soluciones para inyección, y por lo mismo, las dificultades técnicas asociadas. En el caso de las inyecciones, se observan, entre otras cosas, efectos secundarios indeseados, que van
25 desde la irritación leve de la piel hasta una necrosis de pobre

sanado. Ésta también es una de las razones para que la valnemulina se haya utilizado principalmente oralmente hasta ahora. Los usuarios también se han quejado algunas veces de que las soluciones acuosas no muestran acción de depósito. Un
5 problema adicional es que la valnemulina, en forma libre, como la denominada base de valnemulina, también es extraordinariamente inestable y por consiguiente, se produjo como la sal de clorhidrato amorfa, y desde entonces, se utilizó de preferencia en esta forma para tratar infecciones bacterianas. En la Publicación
10 Internacional Número WO 01/41758 anterior, se describen formas para inyección con una mejor tolerancia. Las preparaciones con clorhidrato de valnemulina amorfo conducen, en casos aislados, a problemas de sabor si se ofrecen oralmente, en especial en forma líquida.

15 Por consiguiente, es evidente que, como antes, existe una gran necesidad de una forma de aplicación de valnemulina, que sea simple y por consiguiente económica de producir, que gracias a su posibilidad de mezcla precisa con los materiales alimenticios, se pueda medir de una forma eficiente y
20 reproducible, y que conduzca a la estabilidad deseada durante la preparación y el almacenamiento del alimento seco para animales.

En unas cuantas referencias de patente, ya se han mencionado, o incluso se han nombrado de una manera
25 específica, las sales de valnemulina con ácidos orgánicos. Por

B9

ejemplo, en la Patente Europea Número EP-0,153,277, se mencionan específicamente el fumarato de hidrógeno, el fumarato, y el naftalen-1,5-sulfonato de valnemulina. Sin embargo, cuando se estudia esta referencia, se establece que éstas son sustancias puramente hipotéticas, debido a que no hay reporte alguno sobre su preparación, ni alguna clase de datos químicos o biológicos. La única sal dada a conocer en la Patente Europea Número EP-0,153,277 es el clorhidrato amorfo. En consecuencia, como antes, las sales de valnemulina con ácidos orgánicos, en especial en una forma cristalina, son nuevas. Inclusive el clorhidrato cristalino no se describe en ninguna parte.

De una manera sorprendente, hemos tenido éxito ahora en la preparación de una forma de aplicación de valnemulina con ciertas sales de ácidos orgánicos, la cual combina estas ventajas de estabilidad y sabrosura, y se puede producir de una manera económica, por lo que, en términos de la presente invención, se prefieren las sales cristalinas con ácidos orgánicos, debido a que se aumenta sustancialmente su estabilidad sobre las sales amorfas y, en adición, las sales cristalinas son mucho mejor aceptadas por los animales cuando se les administran oralmente. La sabrosura de las formas orales de administración en medicina animal puede ser crucial para el éxito o fracaso del tratamiento. Por consiguiente, también es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de aplicación con un mejor sabor.

La presente invención resuelve este problema de una

manera óptima al hacer reaccionar la valnemulina con ácidos orgánicos para formar una sal de adición de ácido, la cual sorprendentemente tiene una alta cristalinidad y estabilidad en el almacenamiento. En principio, son adecuados todos los ácidos orgánicos fisiológicamente aceptables. Los ejemplos de los ácidos adecuados son los ácidos monocarboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, o ácido mandélico, pero también los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido málico, o ácido tartárico, o inclusive los ácidos tricarboxílicos, por ejemplo ácido cítrico. En general, se van a preferir los ácidos mono- y di-carboxílicos puros en enantiómeros. Son especialmente adecuados el ácido D-tartárico y el ácido fumárico, y en particular el ácido D-tartárico.

La ventaja de las sales de adición de ácido producidas de acuerdo con esta invención también está en la buena cristalinidad, la cual conduce a una alta pureza y, por lo tanto, a seguridad, en el uso de las formas de aplicación preparadas a partir de las mismas.

Un proceso general para producir las sales de valnemulina puras con ácidos orgánicos consiste, por ejemplo, en:

a) hacer reaccionar el clorhidrato de valnemulina crudo

con una base para formar la base libre de valnemulina,

b) si se requiere, extraer la base libre con un solvente orgánico, y asilar por medio de procesos convencionales,

c) hacer reaccionar la base de valnemulina en un
5 solvente orgánico o en una mezcla de solventes orgánicos y
opcionalmente agua con un ácido orgánico, opcionalmente a
temperatura elevada, y

d) si se requiere, después de agregar cristales de
siembra, si se requiere mediante el enfriamiento lento de la
10 solución de reacción, permitir que se cristalice la sal de adición
de ácido de valnemulina.

En el caso de los ácidos orgánicos di- o tri-básicos, se
pueden hacer reaccionar cantidades equimolares o equinormales
del ácido con la base de valnemulina, prefiriéndose las
15 cantidades equimolares.

Las bases adecuadas para la liberación de la base de
valnemulina son, por ejemplo, hidróxidos, hidruros, amidas,
alcanolatos, acetatos o carbonatos de metales alcalinos o de
metales alcalinotérreos, alquil-aminas, alquilendiaminas,
20 cicloalquil-aminas opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente
insaturadas, hidróxidos de amonio, así como aminas
carbocíclicas. Las que se pueden mencionar a manera de ejemplo
son hidróxido, hidruro, amida, metanolato, acetato y carbonato de
sodio, terbutanolato, hidróxido, carbonato e hidruro de potasio,
25 hidruro de calcio, trietil-amina, di-isopropil-etil-amina,

trietilendiamina, ciclo-hexil-amina, N-ciclohexil-N,N-dimetil-amina, hidróxido de bencil-trimetil-amonio, así como 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-5-eno (DBU). Se da preferencia a los hidróxidos de metales alcalinos, en especial al hidróxido de sodio.

5 Los solventes adecuados para extraer la base de valnemulina libre son hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, y los hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, 10 ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de iso-propilo, o acetato de butilo; o éteres, tales como dietil-éter, dipropil-éter, di-isopropil-éter, dibutil-éter, terbutil-metil-éter, monometil-éster 15 de etilenglicol, monoetil-éter de etilen-glicol, dimetil-éter de etilenglicol, dimetoxi-dietil-éter, tetrahidrofurano, o dioxano, o mezclas de los mismos. Se da preferencia a los éteres, en especial al terbutil-metil-éter.

Los solventes adecuados para hacer reaccionar a la base 20 de valnemulina con un ácido orgánico son hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromo-benceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, dicloro-metano, triclorometano, 25 tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano;

ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de iso-propilo, o acetato de butilo; o éteres, tales como dietil-éter, dipropil-éter, di-isopropil-éter, dibutil-éter, terbutil-metil-éter, monometil-éster de etilenglicol, monoetil-éter de etilen-glicol, 5 dimetil-éter de etilenglicol, dimetoxi-dietil-éter, tetrahidrofurano, o dioxano; cetonas, tales como acetona, metil-etil-cetona o metil-isobutil-cetona; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilen-glicol, o glicerol; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida, N,N-dietil-formamida, N,N-dimetil-10 acetamida, N-metil-pirrolidona, o triamida de ácido hexametil-fosfórico; o nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, o mezclas de los mismos con o sin agua.

Se da preferencia a los ésteres y cetonas, así como a las 15 mezclas de los mismos con agua, en especial a las mezclas de acetato de etilo, acetona, y agua. Las mezclas de solventes que son especialmente preferidas son aquéllas que consisten en de aproximadamente el 70 por ciento por volumen a aproximadamente el 90 por ciento por volumen de acetato de 20 etilo, de aproximadamente el 5 por ciento por volumen a aproximadamente el 25 por ciento por volumen de acetona, y de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5 por ciento por volumen de agua, en particular las mezclas que consisten en de aproximadamente el 75 por ciento por volumen a 25 aproximadamente el 80 por ciento por volumen de acetato de

etilo, de aproximadamente el 20 por ciento por volumen a aproximadamente el 25 por ciento por volumen de acetona, y de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 2 por ciento por volumen de agua.

5 En lo siguiente, a manera de ejemplo, se describen procesos de preparación para sales de adición de ácido de valnemulina, a partir de la reacción de la valnemulina libre o su clorhidrato con ácidos orgánicos. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

10

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1: Preparación de valnemulin-D-hidrógeno tartrato mediante intercambio de sales

15 a) Se agregan 30.1 gramos de clorhidrato de valnemulina, con agitación, a 300 mililitros de agua que se ha calentado a 30-35°C. Después, se agregan 150 mililitros de terbutil-metil-éter, y se ajusta el pH de 8 a 9 con aproximadamente 5 mililitros de una solución de hidróxido de sodio 10N. Después de agitar durante 5 minutos a 30-35°C, la fase orgánica se separa y se lava dos
20 veces, cada vez con 100 mililitros de agua. Subsecuentemente se destila el solvente orgánico bajo presión normal.

25 b) El residuo de la evaporación, consistente en valnemulina no purificada, se disuelve a aproximadamente 40°C en una solución preparada de 50 mililitros de etanol y 7.5 gramos de ácido D-tartárico, y la mezcla se agita con 350 mililitros de

65

metil-etil-cetona. Al alcanzar una temperatura de 35°C, se agregan cristales de siembra mientras que se agita completamente, sobre lo cual, se cristaliza lentamente el compuesto del título. La suspensión se agita durante
5 aproximadamente 8 horas adicionales, mientras se enfría pasivamente. Subsecuentemente el producto se filtra, se lava con metil-etil-cetona, y se seca a 50°C. De esta manera se obtiene el compuesto del título como cristales blancos que tienen un p.f. de 130°C.

10

Ejemplo 2: Preparación de valnemulin-D-hidrógeno tartrato a partir de la base libre

Se disuelven 23.5 gramos de valnemulina a 65°C en 240 mililitros de una mezcla de solventes consistente en el 78 por
15 ciento de acetato de etilo, el 20.5 por ciento de acetona, y el 1.5 por ciento de agua; luego se agregan 6.9 gramos de ácido D-tartárico, y la mezcla se agita hasta que se obtenga una solución transparente. Mientras se continúa agitando, se agregan 25 miligramos de cristales de siembra, y aproximadamente 10
20 minutos después, comienza la cristalización. La suspensión se agita durante una hora adicional a la temperatura de ebullición, y luego se enfría a temperatura ambiente durante el transcurso de 2 horas. El producto precipitado se filtra y se seca al vacío durante la noche a 50°C. De esta manera se obtiene el compuesto del
25 título como cristales blancos que tienen un p.f. de 172°C.

Ejemplo 3: Preparación de valnemulina hidrógeno fumarato a partir de la base libre

Se disuelven 59.3 gramos de valnemulina a 40°C en 220 mililitros de una mezcla de solventes que consiste en el 78 por ciento de acetato de etilo, el 20.5 por ciento de acetona, y el 1.5 por ciento de agua; luego se agregan 12.1 gramos de ácido fumárico, y la mezcla se agita hasta que se obtenga una solución transparente. Después, la mezcla se enfría a 30°C, y se agregan 0.5 gramos de cristales de siembra con agitación. Subsecuentemente la mezcla se agita durante 3 horas adicionales a 30°C, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 0°C. Finalmente, la suspensión fría se filtra, el residuo se lava con acetato de etilo y se seca durante la noche al vacío a 50°C. De esta manera se obtiene el compuesto del título como cristales blancos que tienen un p.f. de 132°C.

Pruebas de Estabilidad

Con el objeto de probar la estabilidad de las sales de adición de ácido de valnemulina en el alimento para animales, se agrega la cantidad calculada de la sal de adición de ácido (correspondiente a una dosis objetiva de 100 partes por millón), a aproximadamente 4 kilogramos de alimento para animales a base de trigo, y se mezclan en una mezcladora de laboratorio de alta velocidad durante 60 segundos para formar una primera premezcla (PM1). Los aproximadamente 4 kilogramos de la

premezcla PM1 se transfieren entonces a una mezcladora horizontal, y se mezclan con 21 kilogramos del mismo alimento durante 6 minutos adicionales, para formar una premezcla adicional (PM2). Los aproximadamente 25 kilogramos de la premezcla PM2 se transfieren a una mezcladora vertical, y se mezclan íntimamente con 175 kilogramos adicionales del mismo alimento para animales durante 8 minutos, sobre lo cual, se obtiene una mezcla tratada homogénea, la cual contiene concentraciones de valnemulina correspondientes a la dosis objetiva de 100 partes por millón.

Antes del procesamiento adicional, se toman muestras de aproximadamente 100 gramos cada una, desde la parte superior, central, e inferior de la mezcla de alimento medicinal, con el objeto de probar su homogeneidad. En adición, se toman muestras adicionales aleatoriamente para utilizarse en las pruebas de estabilidad.

Ahora el alimento medicinal tratado terminado está listo para granularse. Con esto en mente, se transporta hasta una cámara de acabado, a la que se agregan 3 kilogramos de agua y vapor saturado, con el fin de ajustar la temperatura de granulación de 75°C a 85°C. Luego los 200 kilogramos de alimento medicinal terminado se alimentan continuamente a la prensa de granulación del molino de alimento durante el transcurso de aproximadamente 20 minutos. Después, los gránulos se secan en lotes en una corriente continua de aire, y se

enfrian.

Con el fin de examinar la homogeneidad del alimento medicinal granulado, se toman varias muestras de aproximadamente 100 gramos de cada una al principio, a la
5 mitad, y al final del proceso de granulación. En adición, se toman muestras en un orden aleatorio de cada lote, con el objeto de probar la estabilidad en almacenamiento.

Para los siguientes ejemplos, las cantidades de ingrediente activo por 200 kilogramos de alimento para animales
10 son de 20 gramos de clorhidrato de valnemulina, valnemulin-D-hidrógeno tartrato, o valnemulina hidrógeno fumarato, que corresponden a 100 partes por millón de valnemulina en el alimento.

En la siguiente tabla 1, a manera de ejemplo, se comparan
15 las estabilidades de diferentes sales de adición de ácido de valnemulina en el procedimiento de granulación para el alimento para animales.

20 **Tabla 1:Pérdida de la sustancia activa en el procedimiento de granulación a 75°C**

Sustancia Activa	Pérdida Promedio en %
Clorhidrato de valnemulina	11.6
Valnemulin-D-hidrógeno tartrato	0.3
Valnemulina hidrógeno fumarato	0.2

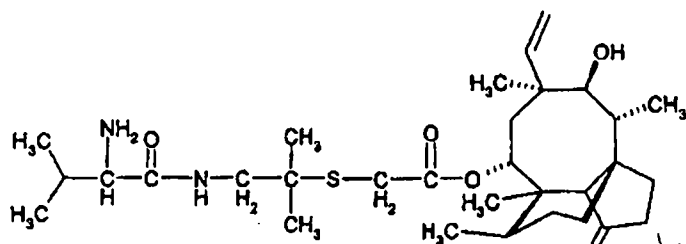
b9

Estos datos muestran la estabilidad extraordinariamente alta de las sales de adición de valnemulina con ácidos orgánicos, comparándose con el clorhidrato conocido.

70

REIVINDICACIONES

1. Sales que consisten en valnemulina de la fórmula I:



y ácidos orgánicos,

no es lo mismo que
entre otros posibles

10 2. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque los ácidos orgánicos se seleccionan a partir del grupo que consiste en ácidos mono-carboxílicos, ácidos di-carboxílicos, y ácidos tri-carboxílicos.

15 3. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque los ácidos orgánicos se seleccionan a partir del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido málico, ácido tartárico, y ácido cítrico.

Ac. fórmico
1. Ac. fórmico

25 4. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque los ácidos orgánicos se seleccionan a partir del grupo que consiste en ácidos mono- y di-carboxílicos

91

puros en enantiómeros.

5 5. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque los ácidos orgánicos se seleccionan a partir del grupo que consiste en ácido D-tartárico y ácido fumárico.

6. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el ácido orgánico es ácido D-tartárico.

10 7. Sales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque estas sales están presentes en una forma cristalina.

8. Un proceso para la producción de las sales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por:

- 15 a) hacer reaccionar el clorhidrato de valnemulina crudo con una base para formar la base libre de valnemulina,
- b) si se requiere, extraer la base libre con un solvente orgánico, y asilar por medio de procesos convencionales,
- 20 c) hacer reaccionar la base de valnemulina en un solvente orgánico o en una mezcla de solventes orgánicos y opcionalmente agua con un ácido orgánico, opcionalmente a temperatura elevada, y
- d) si se requiere, después de agregar cristales de siembra, si se requiere mediante el enfriamiento lento de la solución de reacción, permitir que se cristalice la sal de adición de ácido de valnemulina.

25 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8,

caracterizado porque la extracción de la base de valnemulina tiene lugar en un éter.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la extracción de la base de valnemulina
5 tiene lugar en terbutil-metil-éter.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción de la base de valnemulina con un ácido orgánico tiene lugar en un solvente a partir del grupo de alcoholes y cetonas.

10 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el solvente es etanol y metil-etil-cetona.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción de la base de valnemulina con un ácido orgánico tiene lugar en un solvente a partir del grupo de
15 ésteres y el grupo de cetonas y agua.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la mezcla de solventes consiste en acetato de etilo, acetona, y agua.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13,
20 caracterizado porque la mezcla de solventes consiste en de aproximadamente el 70 por ciento por volumen a aproximadamente el 90 por ciento por volumen de acetato de etilo, de aproximadamente el 5 por ciento por volumen a aproximadamente el 25 por ciento por volumen de acetona, y de
25 aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5 por ciento por

73

volumen de agua.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la mezcla de solventes consiste en de aproximadamente el 75 por ciento por volumen a
5 aproximadamente el 80 por ciento por volumen de acetato de etilo, de aproximadamente el 20 por ciento por volumen a aproximadamente el 25 por ciento por volumen de acetona, y de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2 por ciento por volumen de agua.

10 17. El uso de una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, para producir un medicamento para el uso tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente.

15 18. El uso de una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, (como un aditivo de alimento para uso animales.

19. Gránulos de alimento para animales, caracterizados porque contienen una cantidad activa de cuando menos una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6.

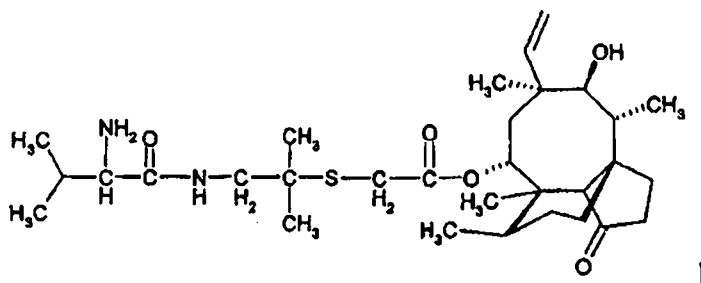
20 20. El uso de una sal de acuerdo con una de las }
reivindicaciones 1 a 6, como un aditivo de agua para beber.

71

RESUMEN

La invención se refiere a la producción de una nueva forma de sal de valnemulina, un compuesto de la fórmula I:

5



10 el cual es notorio por su buena cristalinidad en una pureza más alta, a su utilidad técnica más simple, y a su mejor estabilidad al almacenamiento.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference H-34107A/NAB	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/000680	International filing date (day/month/year) 26/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/01/2005
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

VALNEMULIN SALTS WITH ORGANIC ACIDS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C323/52 A61K31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 153 277 A (SANDOZ AG; SANDOZ-PATENT-GMBH; SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCH) 28 August 1985 (1985-08-28) cited in the application page 4, line 25; claims 5-8; example 1	1-5, 17-20
Y	----- claim 5	1-5, 17-20
X	WO 98/01127 A (BIOCHEMIE GESELLSCHAFT MBH; BURCH, DAVID, GEORGE, SIDNEY; RIPLEY, PAUL) 15 January 1998 (1998-01-15) cited in the application Seite 1, Zeile 21 bis Zeile 24; Seite 37, letzter Absatz bis Seite 38, Zeile 7; Ansprüche 1, 7, 8 ----- -/--	1-5, 17-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2006

Date of mailing of the international search report

19/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000680

77

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/082260 A (SANDOZ GMBH; ASCHER, GERD; STAUFFER, FRIEDRICH; BERNER, HEINZ; MANG, R) 9 October 2003 (2003-10-09) page 35, line 4 - line 11; claim 5 -----	1-5, 17-20
A	EP 0 524 632 A (BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H) 27 January 1993 (1993-01-27) cited in the application abstract -----	1-5, 17-20
A	GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" 1986, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, PAGE(S) 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 the whole document -----	1-16
A	BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1977, pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549 the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000680

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0153277	A	28-08-1985	AU 585209 B2	15-06-1989
			AU 3877385 A	12-09-1985
			CA 1249281 A1	24-01-1989
			CY 1565 A	17-05-1991
			DK 72885 A	18-08-1985
			ES 8606262 A1	01-10-1986
			FI 850654 A	18-08-1985
			GR 850415 A1	18-06-1985
			HK 103690 A	21-12-1990
			HU 39155 A2	28-08-1986
			IE 58232 B1	11-08-1993
			IL 74355 A	29-04-1988
			JP 1886041 C	22-11-1994
			JP 6008278 B	02-02-1994
			JP 60199870 A	09-10-1985
			KR 9201990 B1	09-03-1992
			NZ 211131 A	30-08-1988
			PH 21588 A	11-12-1987
			PL 251972 A1	03-12-1985
			SG 69290 G	23-11-1990
			US 4675330 A	23-06-1987
WO 9801127	A	15-01-1998	AU 718701 B2	20-04-2000
			AU 3692997 A	02-02-1998
			BG 64369 B1	30-12-2004
			BG 103002 A	30-09-1999
			BR 9710208 A	10-08-1999
			CA 2256514 A1	15-01-1998
			CN 1223576 A	21-07-1999
			CZ 9804381 A3	17-03-1999
			EP 0910363 A1	28-04-1999
			IL 127299 A	17-05-2005
			JP 2000514072 T	24-10-2000
			KR 2000022561 A	25-04-2000
			NO 986198 A	30-12-1998
			NZ 333261 A	29-09-2000
			OA 10951 A	26-02-2003
			PL 330726 A1	24-05-1999
			RU 2197237 C2	27-01-2003
			SK 2799 A3	10-09-1999
			US 6130250 A	10-10-2000
WO 03082260	A	09-10-2003	AU 2003219107 A1	13-10-2003
			BR 0308813 A	04-01-2005
			CN 1642535 A	20-07-2005
			EP 1492518 A2	05-01-2005
			JP 2005529088 T	29-09-2005
			US 2005215637 A1	29-09-2005
EP 0524632	A	27-01-1993	AT 400674 B	26-02-1996
			AT 147791 A	15-07-1995
			AU 656987 B2	23-02-1995
			AU 2053692 A	28-01-1993
			BG 61864 B1	31-08-1998
			CA 2074385 A1	25-01-1993
			CN 1068813 A	10-02-1993
			CZ 9202311 A3	17-02-1993
			DE 69221793 D1	02-10-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000680

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0524632	A	DK 524632 T3	29-09-1997
		ES 2104775 T3	16-10-1997
		FI 923342 A	25-01-1993
		GR 3025497 T3	27-02-1998
		HU 63828 A2	28-10-1993
		HU 9500678 A3	28-12-1995
		IE 922392 A1	27-01-1993
		IL 102597 A	18-06-1996
		JP 3296847 B2	02-07-2002
		JP 5201962 A	10-08-1993
		KR 237719 B1	15-01-2000
		MX 9204318 A1	29-07-1994
		NO 922901 A	25-01-1993
		NZ 243662 A	26-10-1994
		RO 111680 B1	30-12-1996
		SG 44633 A1	19-12-1997
		SK 231192 A3	08-03-1995
		RU 2099324 C1	20-12-1997
		ZA 9205600 A	24-01-1994

PATENT COOPERATION TREATY

80

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/000680

International filing date (day/month/year)
26.01.2006

Priority date (day/month/year)
26.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C323/52 A61K31/22

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Rufet, J

Telephone No. +49 30 25901-332



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **91**
PCT/EP2006/000680

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **82**
PCT/EP2006/000680

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	6-16
	No: Claims	1-5,17-20
Inventive step (IS)	Yes: Claims	7-16
	No: Claims	1-6,17-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1: EP 0 153 277 A (SANDOZ AG) 28.08.1985 cited in the application
D2: WO 98/01127 A (BIOCHEMIE GMBH) 15.01.1998 cited in the application
D3: WO 03/082260 A (SANDOZ GMBH) 9 October 2003
D4: EP-A-0 524 632 (BIOCHEMIE GMBH) 27.01.1993 cited in the application
D5: GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" 1986, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, PAGE(S) 201-217 , XP002074725 ISSN: 0378-5173
D6: BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1977, pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549

2. Novelty

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5, 17-20 is in view of the teaching of D1 and D2 not considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT for the following reasons:

2.1.1 Document D1 (see especially the relevant passages cited in the search report) discloses also organic additional salts of valnemulin useful for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals as well as its use as animal feed additive or as drinking water additive.

2.1.2 Document D2 (see especially the relevant passages cited in the search report) describes as suitable acid addition salts for valnemulin not only the hydrochloride but also the hydrogen fumarate, the fumarate and the naphthalin-1,5-sulphonate.

2.2 The claimed subject-matter is considered to be novel over D3-D6 for the following reasons:

2.2.1 Document D3 describes in one list the hydrogen fumaric acid, the fumaric acid, the naphthalin-1,5-sulphonic acid, the tartaric acid and the citric acid as suitable organic acid

84

useful for the preparation of organic acid addition salts (see p. 35, l. 4-11) and in a second list valnemulin (see claim 5).

2.2.2 Document D4 describes a valnemulin cyclodextrin complex without mentioning any organic acid addition salts thereof.

2.2.3 Documents D5-D6 refer to the role of salts in general on the overall properties of a drug without mentioning the valnemulin compound as drug.

3. Inventive step

3.1 D1 and D2 are considered to represent equally the closest prior art, because both documents refer to organic additional salts of valnemulin useful for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals as well as its use as animal feed additive or as drinking water additive.

3.2 According to the application (see especially page 1, first paragraph as well as p. 5, last paragraph of the description) and in view of the teaching of the closest prior art D1-D2, the problem underlying the present application should be seen in the provision of further organic additional salts of valnemulin having improved stability.

3.3 In view of the technical information indicated in page 6, namely that the crystalline form of the claimed organic acid salts of valnemulin is responsible for an improved stability, thus being confirmed by the comparative data given in table 1, an invention step acknowledgment could be accepted for the subject-matter of claims 7-16.

It is furthermore pointed out that there is no indication in the prior art documents D1-D6 which would allow the skilled person to predict the high stability of the crystalline form of organic acid addition salts of valnemulin over its hydrochloride salt.

85
85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076575- -00000-0000

Fecha: 2007-07-26 16:21:59

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 84



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

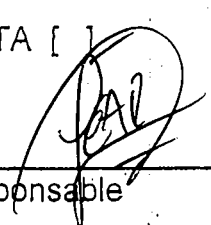
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha 26 JUL. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 86

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	7 76575
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/000680
	Fecha inicio fase nacional	26/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4049
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2007

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

adpall