

CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Permit Health
Software
Commercial Name
Design

331 358
Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0000/110 00000000 folios: 2
Fecha (AND): 2004-03-16 16:48:47
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 000 PATENTES
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No. 000-07110
PATENTE: "PROCESO MICROBIAL PARA LA PREPARACION DE
PRAVASTATINA"

Estimados señores:

Con fundamento jurídico en lo dispuesto por el Artículo (44) de la Decisión (486) de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) ruego a ustedes disponer lo pertinente para proceder al Examen de Patentabilidad de la Solicitud citada en la referencia, para lo cual estamos adjuntando el recibo de pago correspondiente a la tasa vigente para este caso.

En consecuencia, esperamos se surta este trámite para que el expediente siga su curso normal, hasta su concesión.

Atentamente,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ.
C.C. No. 17.117.818- Bogotá
T.P. No. 17.402- C.S.J.

Anexo.- Recibo de Pago

352
259

Superintendencia y Comercio
Radicación : 00007110 00000006 Folios: 1 c
Fecha (AMO): 2004-01-16 16:43:47
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 Peticion
Dependencia: 2009 DIVISION DE MARCAS ORIENTACION

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 3,136
FECHA : ENERO 16 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

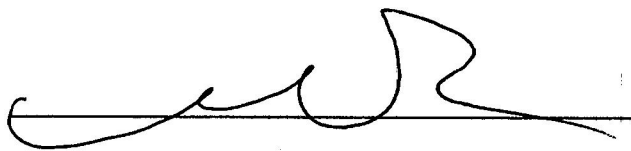
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20324512	16/01/2004	899,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	353,000.00
		TOTAL :	\$ 353,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

353
200
1

2005-05-05
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
CARLOS MAYA RODRIGUEZ
(Apoderado)
INSTITUTE FOR DRUG RESEARCH LTDA.

ASUNTO	Radicación	00-7110
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1719
	Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

En el presente estudio se tendrá en cuenta:

- Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 1 a 64),
- Las figuras de los folios 77
- Las nuevas reivindicaciones 1 a 37 (Folio: 337-348) que reemplazan las reivindicaciones 1 a 33 del folio 65 a 74.

La presente solicitud reivindica prioridad de estados unidos No 60/118.458 del 3 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

La solicitud presentada reclama protección para un proceso microbiano tendiente a la obtención de pravastatina a partir de compactina o 8-de (2 metil butiril) compactina, empleando una cepa de *Mortierella maculata* NCAIM (P) F001266 o F001267 capaz de 6 β - hidroxilar la compactina que comprende las etapas de a) alimentar el sustrato para ser transformado en el cultivo desarrollado de *Mortierella maculata*, fermentar el sustrato hasta el final de la bioconversión, c) separar el compuesto del caldo de cultivo empleando resinas de intercambio iónico o no iónico, o mediante la extracción a través de solvente orgánico seguido de la preparación del derivado lactona o la sal de amina secundaria. e) Aislar el compuesto ya biotransformado (pravastatina) mediante su precipitación en forma cristalina con amina secundaria o como derivado lactona. También hacen parte de la invención las cepas de *Mortierella maculata* NCAIM (P) F001266 y F001267 empleadas en el proceso y un proceso para la preparación de la sal de sodio de pravastatina y la sal de sodio de pravastatina que está en forma cristalina.

El objeto de la invención se clasificó, de acuerdo con el IPC, así: C12P 1/00

3. Claridad

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

La reivindicación No 36 hace referencia a un "alcohol alifático inferior" para mencionar el medio en el que se encuentra la pravastatina. Sin embargo, el término inferior resulta vago a la hora de definir exactamente el alcohol en el cual se encuentra en solución la pravastatina.

Dado que las reivindicaciones deben definir y delimitar claramente la materia que se desea proteger, solicitamos hacer las modificaciones necesarias en las reivindicaciones de tal manera que se logre establecer inequívocamente cual es el objeto a proteger para que el capítulo reivindicatorio cumpla con el requisito de claridad que exige el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Evaluación de la unidad de invención

El artículo 25 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

En la presente solicitud, se configuran 2 objetos de invención diferentes, cada uno de ellos constituidos por las reivindicaciones 1 a 33 y 34 a 37. La materia contenida en las reivindicaciones 1 a 33 comprende un proceso para la bio-conversión de compactina a pravastatina a través de *Mortierella maculata* NCAIM (P) F001266 o F001267 y su recuperación del medio de cultivo. Las reivindicaciones 34 a 37 reclaman la sal de sodio de pravastatina en forma cristalina y el proceso de preparación de sal de sodio cristalina. Estas dos invenciones están relacionadas entre sí únicamente en que las dos se refieren a pravastatina. Sin embargo, este aspecto no puede ser considerado como concepto común inventivo a las dos invenciones dado que, la pravastatina es ampliamente conocida en el estado de la técnica.

Es importante resaltar también que el proceso de biotransformación de compactina para producir pravastatina reclamado en las reivindicaciones 1 a 29, no da como producto final pravastatina sódica cristalina. Esta pravastatina sódica cristalina de las reivindicaciones 34 a 35 puede ser obtenida a partir de cualquier pravastatina empleando el proceso de cristalización de las reivindicaciones 36 y 37 y no está limitada a la pravastatina obtenida por el proceso de biotransformación reclamado en las reivindicaciones 1 a 29.

De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención según el artículo 25 de la Decisión 486.

5. Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya

355
352

fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 3 de febrero de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, para las reivindicaciones 1 a 33 y 34 a 37, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

No se encontraron documentos que revelen la preparación de pravastatina por *Mortierella* y que por ende afecten la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 33.

Sin embargo se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de las reivindicaciones 34 a 37 presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 5,223,415	"Biosynthetic production of 7[1',2',6',7',8A hexahidro-2'(S), 6' (R)- dimethyl-8' (S) – ninthly]-3 (R), 5(R)-dihydroxiheptanoic acid (triol acid)	29 de junio de 1993

6. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

6.1 Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones de 34 a 37 de la presente solicitud se refieren a la sal de sodio de la pravastatina en forma cristalina y a un proceso de para la preparación de esta que comprende las etapas de a) Preparar solución de pravastatina y cationes de sodio en un alcohol alifático inferior, b) agregar acetato de etilo a dicha solución y c) cristalizar la sal de sodio de la pravastatina a partir de dicha solución.

El documento US 5,223,415 de ahora en adelante identificado como D1, hace referencia un proceso biotransformación de lovastatina a través del cual se obtiene simvastatina. En dicho documento se hace mención a que la simvastatina puede ser purificada mediante cristalización empleando acetato de

356
4

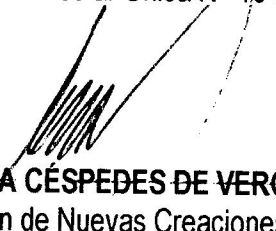
etilo, acetato de isopropilo y metanol. Teniendo en cuenta que la simvastatina y la pravastatina tienen una alta relación estructural y que el método de cristalización empleado en D1 no difiere si no en el uso de acetato de isopropilo de aquel reclamado en la reivindicación 36. Esta oficina considera que una persona medianamente versada en la materia podría hacer uso de sus conocimientos en química, apoyarse en la información revelada en D1 y ajustar un proceso para la cristalización de pravastatina en el cual se usa un único acetato para la cristalización más una alcohol "alifático inferior". De acuerdo con lo anterior, puede asegurarse que la materia objeto de las reivindicaciones 34 a 37 se deriva evidentemente del estado de la técnica y no constituye un salto cualitativo sobre lo ya conocido.

- En consecuencia, se consideraría que la invención de las reivindicaciones 34 a 37 de la solicitud en estudio no cumpliría con el requisito de nivel inventivo definido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5,223,415	34 a 37	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

05 MAYO 2005

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 628	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202063	FECHA 2005-05-03
------------------------------------	--	----------------------------



US005223415A

United States Patent [19]

Conder et al.

[11] Patent Number: 5,223,415

[45] Date of Patent: Jun. 29, 1993

- [54] BIOSYNTHETIC PRODUCTION OF
7-[1',2',6',7',8',8a'(R)-HEXAHYDRO-2'(S),6'(R)-
DIMETHYL-8'(S)-HYDROXY-1'(S)-NAPH-
THYL]-3(R),5(R)-DIHYDROXYHEPTANOIC
ACID (TRIOL ACID)

- [75] Inventors: Michael J. Conder; Steven J.
Cianciosi, both of Harrisonburg, Va.;
William H. Cover, Lansdale, Pa.;
Rebecca L. Dabora, Andover, Mass.;
Eric T. Pisk; Robert W. Stieber, both
of Harrisonburg, Va.; Bogdan
Tehlewitz, McGaheysville; Gregory
L. Tewalt, Shenandoah, both of Va.

- [73] Assignee: Merck & Co., Inc., Rahway, N.J.

- [21] Appl. No.: 832,545

- [22] Filed: Feb. 7, 1992

Related U.S. Application Data

- [63] Continuation-in-part of Ser. No. 788,691, Nov. 6, 1991,
abandoned, which is a continuation of Ser. No.
597,643, Oct. 15, 1990, abandoned.
- [51] Int. Cl.⁵ C12P 17/00; C12P 17/06;
C12N 9/14; C07D 309/30
- [52] U.S. Cl. 435/125; 435/117;
435/41; 435/183; 435/195; 549/292
- [58] Field of Search 435/125, 117, 41, 183,
435/195; 549/292

- [56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 4,231,938 11/1980 Monaghan et al. 349/292
4,293,496 10/1981 Willard 260/343.5
4,346,227 8/1982 Terahara et al. 560/119
4,444,784 4/1984 Hoffman et al. 424/279
4,965,200 10/1990 Chen et al. 435/125

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- 8613798 4/1979 Japan .

85176595 2/1984 Japan .

OTHER PUBLICATIONS

D. Komagata et al., *J. Antibiotics*, 39, 1574-1577 (1986).
Conder et al., Discovery and Purification of an Esterase
From *Clonostachys compactiuscula* Useful for the
Biotransformation of Lovastatin Acid to Triol Acid, in
Biocatalysis for the 90's Abstract Book, Jun. 5-7, 1991,
p. 32.
Enzyme Microb. Technol., 1991, vol. 13, Jun. 1991, p.
526.
Patent Abstracts of Japan, vol. 5, No. 12 (C-40) (684)
(1981) Akira Endou and JP-A-55 139 396 (1980).

Primary Examiner—Douglas W. Robinson

Assistant Examiner—L. Blaine Lankford

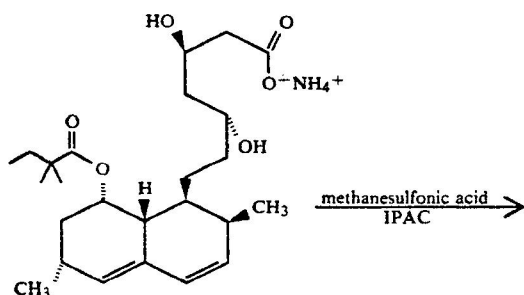
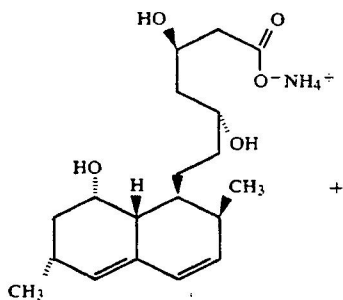
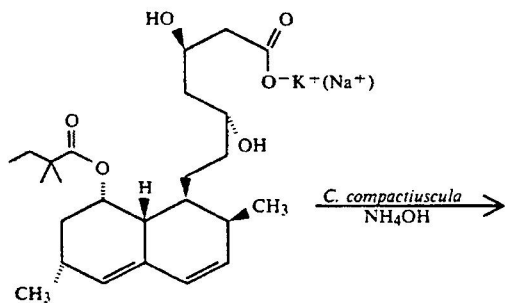
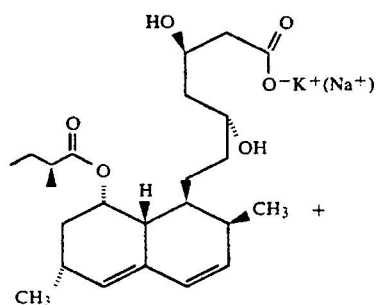
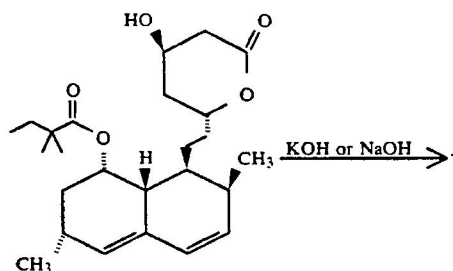
Attorney, Agent, or Firm—Charles M. Caruso; Melvin
Winokur; Catherine A. Dolan

[57] ABSTRACT

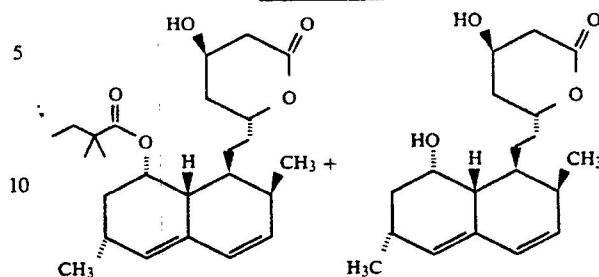
Biosynthetic production of 7-[1',2',6',-7',8',8a'(R)-hex-
ahydro-2'(S),6'(R)-dimethyl-8'(S)-hydroxy-1'(S)-naph-
thyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoic acid, "triol acid",
is accomplished by enzymatic hydrolysis of lovastatin
acid or a salt thereof, by treating it with *Clonostachys*
compactiuscula ATCC 38009 or ATCC 74178, or mu-
tants thereof, or a cell-free extract derived therefrom, or
a hydrolase derived therefrom. The triol acid and its
lactone form are both inhibitors of HMG-CoA reduc-
tase and thus useful as anti-hypercholesterolemic
agents, and may also serve as intermediates for prepara-
tion of other HMG-CoA reductase inhibitors. Also, in
the synthesis of simvastatin by direct methylation of
lovastatin, selective hydrolysis of residual lovastatin salt
by treatment with *Clonostachys compactiuscula* ATCC
38009 or ATCC 74178 or mutants thereof or a cell-free
extract derived therefrom, or a hydrolase derived there-
from yields the "triol" salt which can be easily sepa-
rated from simvastatin.

26 Claims, No Drawings

11

-continued
SCHEME II

12

-continued
SCHEME II

separable by crystallization, HPLC

Simvastatin may also be purified by crystallization from ethyl acetate, isopropyl acetate and methanol.

The enzymatic hydrolysis of lovastatin acid to the triol acid can also be employed in the process for making simvastatin by direct methylation of lovastatin. This overall process is shown in Scheme III.

In the process of forming simvastatin by the direct methylation of lovastatin, the lovastatin lactone compound is first converted to an alkali metal salt, preferably potassium salt of the dihydroxycarboxylate. Although any conceivable method of preparing a dry salt would suffice, it is convenient to add a substantially stoichiometric amount of aqueous potassium hydroxide to a solution of the lactone starting material in a hydrocarbon solvent such as benzene, toluene or cyclohexane containing a small amount of a C₁₋₃alkanol, preferably isopropanol, ethanol or methanol, or alternatively employing tetrahydrofuran (THF), with or without the added alkanol, stirring for a few minutes to about an hour and finally concentrating to dryness in vacuo. The residue is subjected to rigorous water removal such as by azeotropic distillation with cyclohexane, toluene, or dry tetrahydrofuran, preferably extremely (less than 0.08 mg H₂O/mL) dry tetrahydrofuran.

The dry alkali metal salt is dissolved in an ethereal solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane or the like, cooled to about -80° C. to -25° C., preferably -35° C. to -30° C. and treated with an excess of a strong base such as an alkali metal amide, wherein the alkali metal is lithium, sodium or potassium, preferably lithium, and the amide is diethylamide, pyrrolidide, dimethylamide or diisopropyl amide in an ethereal solvent in a dry inert environment. After about 2 to 8 hours, preferably about two hours at -80° to -25° C., preferably -35° to -30° C., a methylhalide, such as methyl bromide, methyl chloride or methyl iodide, preferably methyl bromide or methyl iodide, is added to the mixture while maintaining the low temperature. Treatment with the strong base and methyl halide as described can be repeated if appreciable amounts of starting material remain. After 0.5 to about 3 hours following final addition of methyl halide, the reaction mixture is quenched by adding to it excess water.