

(TM)

CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

338
337 257

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00007110 01306004 Folios: 11
Fecha (GTD): 2002-01-23 12:01:30
Tramite : En trámite D 1 REGISTRAR 3er COMPLETO
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE No. : 000-07110
TITULO : "PROCESO MICROBIAL PARA LA
PREPARACIÓN DE PRAVASTINA"
SOLICITANTE : INSTITUTE FOR DRUG RESEARCH LTDA

Estimados señores:

CARLOS MAYA RODRÍGUEZ, apoderado especial para el trámite administrativo del expediente de la referencia, actuando según poder presentado ante su Despacho el 23 de enero de 2.002, doy alcance anexando nuevo capítulo reivindicatorio, con reivindicaciones de la 1 a la 37.

En consecuencia ruego a ustedes disponer lo pertinente en estos casos, con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal, hasta su concesión.

Anticipamos nuestros agradecimientos por la atención prestada.

Atentamente,


CARLOS MAYA RODRÍGUEZ
C.C. 17.117.818 de Bogotá.
T.P. 17-402 del C.S.J

Anexo lo anunciado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Santafé de Bogotá, 23 ENE 2002

Presentado personalmente por

C.C. 17117818 de

T.P. 17402

Notificador Secretaria General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARIA GENERAL

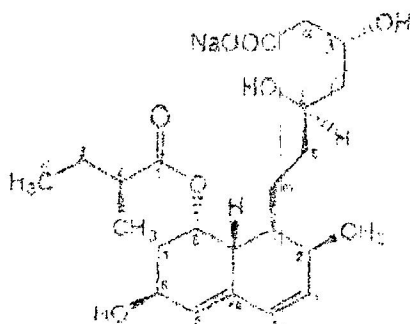

NOTIFICADOR

Calle 100 No. 41*40 Of. 3-01 Edificio Master Center Telefax 6134617
Teléfono 6134850 e-mail: trademarks1@hotmail.com Bogotá, Colombia

338
339

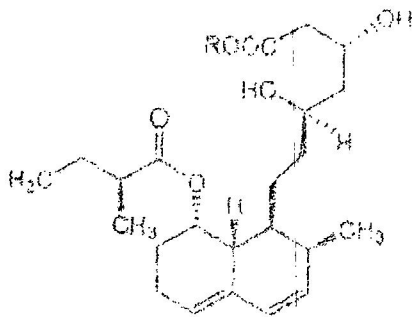
REIVINDICACIONES:

1. Un proceso microbiano para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



(I)

de un compuesto sustrato de la fórmula (II)



(II)

donde R representa un ion de metal alcalino o de amonio,
que comprende los pasos de:

- a) cultivar una cepa de la especie de moho filamentoso *Mortierella maculata* capaz de 6 β -hidroxilar un compuesto de la fórmula (II) en un medio nutriente que contiene fuentes asimilables de carbono y nitrógeno y sales minerales,

339
340
289

- b) alimentar el sustrato para ser transformado en el cultivo desarrollado de *Mortierella maculata*,
 - c) fermentar el sustrato hasta el final de la bioconversión,
 - d) separar el compuesto de la fórmula (I) del caldo de cultivo, y
 - e) aislar el compuesto de la fórmula (I).
2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho medio es un caldo nutriente.
3. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque dicho paso de separar el compuesto de la fórmula (I) del caldo de cultivo se lleva a cabo mediante adsorción en una resina de intercambio de iones aniónicos.
4. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque dicho paso de separar el compuesto de la fórmula (I) del caldo de cultivo se lleva a cabo mediante extracción con solvente orgánico inmiscible en agua, seguido de la preparación de su derivado lactona o su sal de amina secundaria como un intermedio.
5. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque dicho paso de separar el compuesto de la fórmula (I) del caldo de cultivo se lleva a cabo por purificación del extracto acuoso alcalino obtenido del extracto solvente

340
344
254

orgánico del caldo de fermentación con la cromatografía en una resina de adsorción no iónica.

6. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque la cepa *Mortierella maculata* es la cepa *Mortierella maculata* n. sp. E-97 depositada en la Colección Nacional de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P)F001266.
7. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque la cepa *Mortierella maculata* es la cepa *Mortierella maculata* n. sp. E-97/15/13 depositada en la Colección Nacional de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P)F001267.
8. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque la enzima hidroxilasa de la cepa usada para la transformación es inducida por compactina 8-de(2-metil-butiril) o compactina.
9. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II) como un sustrato se agrega al cultivo en paralelo al paso de alimentación, done el paso de alimentación depende del pH del cultivo y su cantidad está 0,5-1,0% relacionada con el volumen del caldo.

10. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el paso de fermentación se lleva a cabo en un medio que contiene fuente de carbono seleccionada del grupo que consiste de glucosa, fructosa y glicerina.
11. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el paso de fermentación se lleva a cabo en un medio que contiene fuente de nitrógeno seleccionada del grupo que consiste de harina de soja, peptona, caseína, extracto de levadura y extracto de carne.
12. El proceso de la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) formado durante la bioconversión se separa del caldo de cultivo por adsorción del filtrado del caldo y del agua de lavado del micelio en una resina de intercambio aniónico, eluyendo el compuesto de la fórmula (I) de la resina, transformando el compuesto de la fórmula (I) completamente hasta su forma lactona, aislando el derivado de lactona, hidrolizando el derivado de lactona por hidróxido de sodio, y desalando el compuesto de la fórmula (I) en una resina de adsorción no iónica.
13. El proceso de la reivindicación 12, caracterizado porque dicha resina de intercambio aniónico tiene grupos activos de amonio cuaternario que llevan esqueleto de poliestireno-divinilbenceno, se usa para la separación del compuesto de la fórmula (I) del filtrado del caldo.

342.6
343
23

14. El proceso de la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) formado durante la bioconversión se extrae en forma ácida del caldo, el caldo es acidificado al pH de 3,5-3,7, o del filtrado del caldo por un solvente orgánico inmiscible en agua.
15. El proceso de la reivindicación 14, caracterizado porque dicho solvente orgánico inmiscible en agua es acetato de etilo.
16. El proceso de la reivindicación 14, caracterizado porque dicho solvente orgánico inmiscible en agua es acetato de isobutilo.
17. El proceso de la reivindicación 5, caracterizado porque dicho compuesto de la fórmula (I) se extrae en forma de sal sódica del solvente orgánico por solución de hidróxido de sodio acuosa, y se purifica en una resina de adsorción no iónica.
18. El proceso de la reivindicación 14, caracterizado porque dicho compuesto de la fórmula (I) se precipita del extracto en forma cristalina con una amina secundaria que contiene sustituyentes alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo.

343
344
257

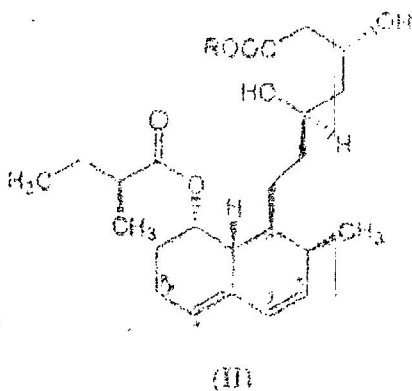
19. El proceso de la reivindicación 18, caracterizado porque la sal de amina secundaria cristalina se suspende en una mezcla de un éster de alquilo de 1-4 átomos de carbono de ácido acético y agua; se agrega una cantidad equivalente de hidróxido de sodio en solución acuosa a la suspensión de modo que se forman una fase orgánica y una fase acuosa; las fases orgánica y acuosa se separan; la fase acuosa se lava con acetato de isobutilo, luego se aclara con carbono activado; y la solución acuosa se liofiliza.
20. El proceso de la reivindicación 19, caracterizado porque dicho éster de alquilo es éster de isobutilo.
21. El proceso de la reivindicación 18, caracterizado porque la sal de amina secundaria cristalina se suspende en un alcohol de 1-4 átomos de carbono; de la suspensión, se prepara una solución del compuesto de la fórmula (I), agregando una solución etanólica de hidróxido de sodio; y el compuesto de la fórmula (I) se precipita de la solución por la acetona.
22. El proceso de la reivindicación 21, caracterizado porque dicho alcohol de 1-4 átomos de carbono es etanol.
23. El proceso de la reivindicación 18, caracterizado porque la sal de amina secundaria cristalina se disuelve en una mezcla de éster de alquilo de 1-4 átomos de

344
345
20

carbono de un ácido carboxílico de alcano con 1-4 átomos de carbono y un alcohol con 1-4 átomos de carbono; y de la solución del compuesto de la fórmula (I) se precipita en forma cristalina agregando el hidróxido de sodio.

24. El proceso de la reivindicación 23, caracterizado porque dicha mezcla es una mezcla de acetato de etilo-etanol.
25. El proceso de la reivindicación 19, caracterizado porque la pravastatina se aísla del caldo de fermentación a través de la sal de dibencilamina de la forma ácida del compuesto de la fórmula (I).
26. El proceso de la reivindicación 19, caracterizado porque el derivado ácido del compuesto de la fórmula (I) es purificado a través de su sal dicitclohexilamina.
27. El proceso de la reivindicación 19, caracterizado porque el derivado ácido del compuesto de la fórmula (I) es purificado a través de su sal dioctilamina.
28. El proceso de la reivindicación 19, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) se purificada hasta al menos 99,5%, medido por HPLC, usando cromatografía de gel.

29. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cepa de *Mortierella maculata* se cultiva de 25° a 30°C.
30. Un cultivo biológicamente puro de la cepa *Mortierella maculata* n. sp. E-97 depositada en la Colección Nacional de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P) F001266.
31. Un cultivo biológicamente puro de la cepa *Mortierella maculata* n. sp. E-97/15/13 depositada en la Colección Nacional de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P) F001267.
32. Un cultivo de *Mortierella* capaz de 6β-hidroxilar un compuesto de la fórmula (II)

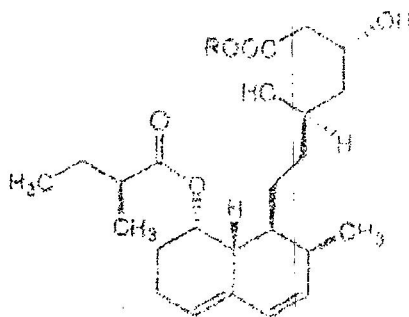


donde R representa un ion de metal alcalino o de amonio, que consiste esencialmente de un cepa nueva *Mortierella maculata* n. sp. E-97 depositada en la Colección Nacional

346
347
260

de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P) F001266.

33. Un cultivo de *Mortierella* capaz de 6 β -hidroxilar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

donde R representa un ion de metal alcalino o de amonio, que consiste esencialmente de un cepa nueva *Mortierella maculata* n. sp. E-97/15/13 depositada en la Colección Nacional de Microorganismos de Agricultura e Industria, Budapest, Hungría bajo el número de acceso NCAIM(P) F001267.

34.- La sal de sodio de pravastatina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque está en forma cristalina.

35.- La sal de sodio de pravastatina de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizada porque el punto de fusión está en el rango de 170 °C a 173 °C.