

258 1/16
TM TAMAYO & ASOCIADOS 361

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 00007110 00000010 Folios: 16
Fecha (AMD): 2005-08-08 15:38:14
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ORIGINAL

Señor
JEFE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

FOLIOS = 16

REF: EXPEDIENTE: 00-07110
TITULO: "PROCESO MICROBIAL PARA LA
PREPARACION DE PRAVASTATINA"
ACTUACION: RESPUESTA A EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Estimados señores:

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad INSTITUTE FOR DRUG RESEARCH LTD. según poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No. 12719 del Examen de Patentabilidad emanado de esa Oficina, del cual pedimos prorroga, y con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, damos respuesta en los siguientes términos.

1. Para atender el requerimiento respecto a la claridad de la solicitud y según el Art. 30 de la Decisión 486 se modifican las reivindicaciones con el fin eliminar las reivindicaciones No 34 a 37 para que las

reivindicaciones queden definidas y delimitadas claramente sobre la materia que se desea proteger.

2. Respecto de la evaluación de la unidad de invención, determinación del estado de la técnica, y evaluación del nivel inventivo se cancelan las reivindicaciones 34 a 37 a fin de salvar las observaciones sobre la unidad de la invención.

Al mismo tiempo quedan así sin objeto las observaciones sobre el nivel inventivo que estaban dirigidas a las reivindicaciones canceladas, reivindicaciones 34 a 37.

Sin embargo, cumplimos en tener en debida cuenta dichas observaciones y aunque ello no es necesario para la prosecución del presente caso, no queremos dejar de acompañar alguna respuesta, ya que esas reivindicaciones serán nuevamente consideradas en el examen de fondo de la solicitud divisional que estamos presentando junto con esta respuesta.

El solicitante considera que dichas reivindicaciones 34 a 37 canceladas en esta solicitud sólo para hacer más evidente la unidad de la invención, tienen nivel inventivo ya que el documento citado US 6.223.415 no revela ni sugiere que el proceso allí revelado se pueda extender a otro compuesto distinto ni mucho menos en particular para producir una forma cristalina de la sal de sodio de pravastatina. Dicha Patente US tampoco revela ni sugiere la sal de sodio de pravastatina en forma cristalina como en dichas reivindicaciones 34 a 37.

Si bien la simvastatina y pravastatina, así como otras estatinas, pertenecen a un género o familia de compuestos, no por ello cada uno de los compuestos deja de tener propiedades químicas y biológicas distintas y no es posible para un experto en la materia deducir que les son aplicables las mismas reacciones y operaciones fisicoquímicas a todos ellos y llegar a obtener un cierto y determinado producto.

El compuesto y el proceso de dichas reivindicaciones 34 a 37 no son revelados ni sugeridos por el arte previo y en particular por la Patente US 6.223.415 citada. En confirmación de lo antedicho se puede señalar que han sido concedidas a nombre del mismo solicitante varias patentes equivalentes a la presente solicitud, tal como US 6.682.913, US 6.750.366 y US 6.696.599, con similar contenido y correspondientes a la prioridad de la presente."

Se informa que la materia cancelada en la presente solicitud de las reivindicaciones 34 a 37, se incorpora a una solicitud Divisional de la presente, con número de radicación 00-07110 de fecha 2005-08-05, hora 13:30:35 de la cual se anexa copia del radicado de la solicitud.

Señor Examinador con el nuevo pliego reivindicatorio no podría interpretarse que existan reivindicaciones que estén afectadas por las anterioridades mencionadas.

Por lo tanto, no resulta afectada la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento y ordenar lo pertinente con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal.

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 246 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

Del señor Jefe,



CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

No. 17.117.818 expedida en Bogotá,

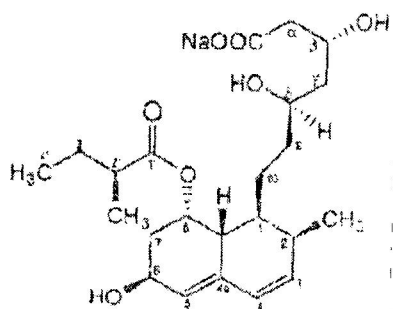
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Anexo.- Pliego reivindicatorio

571
365
60

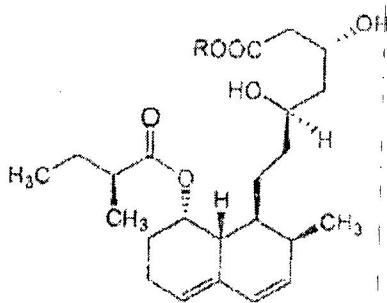
REIVINDICACIONES

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 ión de metal alcalino o de amonio,
que comprende los pasos de:

372
366

- 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,
 - 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. (composición 1/2)
 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

374
367

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 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.

845
~~3708~~
63 368

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, donde 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.

376 9
369

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.
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.
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

378
371

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 carbono de un ácido carboxílico de alcano con 1-4 átomos de carbono y

371 12
372

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.

80/13

68/373

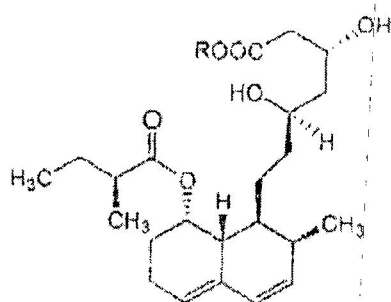
29. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cepa de *Mortierella maculata* se cultiva de 25° a 30°C.

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)

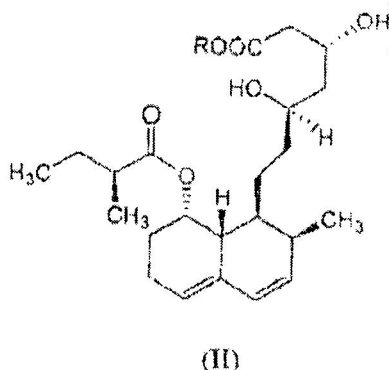
clo



(II)

donde R representa un ión de metal alcalino o de amonio, que consiste esencialmente de un cepa nueva *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.

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



donde R representa un ión 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.

Clo