

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161167- -00015-0000

Fecha: 2014-07-11 16:38:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 41

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **11.161.167**
Asunto : Solicitud de patente para: **"CRISTALES DE SOLVATO EN ACETONA DE TRITILLO-OLMESARTÁN-MEDOXOMIL Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS"**
Solicitante : **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
Fecha de solicitud : **24 de noviembre de 2011**

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **2472** notificado por fijación en lista el 4 de marzo de 2014.

2. Mediante memorial del 29 de mayo de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **2472**.

3. Mediante oficio No. **2472** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren, a la falta de unidad de invención, a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 7-11 en vista del documento **D4**: WO200718344 y las reivindicaciones 1-6, 15 y 16 en vista de los documentos **D5**: WO2008043996 y **D6**: Farmacia Remington.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

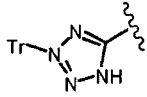
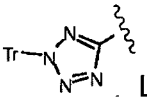
4. Respuesta a las objeciones

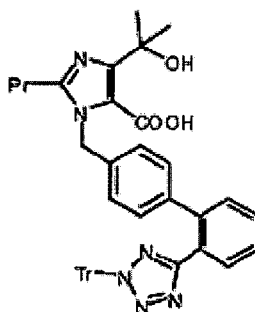
De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo descriptivo.

Debido a que se encontró un error tipográfico en el capítulo descriptivo que se relaciona con un error en el posicionamiento del doble enlace en el grupo tritilo tetrazol. El

grupo tritilo tetrazol original:  ha sido modificado por  La estructura química correcta para el compuesto completo es:



Tritelolmesartan

El soporte para esta modificación puede encontrarse en la estructura química para tritilo-olmesartán-medoxomil (Tr-OLM) mostrado en el esquema (figura de la mitad) en la página 1 de la solicitud originalmente radicada. También puede encontrarse sustento en el nombre químico del tritilo-olmesartán-medoxomil encontrado en la página 6 de la misma: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxilato.

Se solicita respetuosamente al Señor Examinador que note que esta modificación no introduce nueva materia a la solicitud toda vez que los errores que aparecieron en la solicitud original hubieran sido identificados de forma obvia por una persona versada en la materia.

4.2 Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

El Señor Examinador considera que las reivindicaciones 3-16 no son claras dado que tales reivindicaciones no son más que diferentes etapas totalmente conocidas en el estado del arte (tales como precipitación, cristalización y recristalización). Por lo tanto, sugiere reclamar en una sola reivindicación todas las etapas del proceso que se pretende reclamar, con etapas claves del proceso que le den claridad a lo pretendido por el solicitante.

Ante esta objeción, es pertinente que el Señor Examinador note que las características novedosas e inventivas del proceso reivindicado son las etapas de precipitación y cristalización en presencia de las soluciones especificadas. De hecho, se puede notar que ninguna de las reivindicaciones 3 a 16 fue objetada por falta de novedad, por lo que la afirmación “tales reivindicaciones no son más que diferentes etapas (...) totalmente conocidas en el estado del arte”, carece de sustento.

Las características novedosas e inventivas incluidas en la reivindicación 3 mencionadas anteriormente, son las que hacen que el proceso sea ventajoso respecto al estado del arte. Específicamente, es importante que el Señor Examinador note que para una persona medianamente versada en la materia hubiera sido de conocimiento común que obtener una forma cristalina particular de un compuesto depende de las condiciones de precipitación y recristalización y que otras etapas (por ejemplo, una etapa de reacción sintética para producir un compuesto en solución) no son determinantes en la forma final del cristal. En la página 7, línea 25 - página 8, línea 3 de la presente aplicación se afirma lo siguiente:

“El cristal de la presente invención es un sólido cuya estructura interna consiste tridimensionalmente en átomos (o grupos

atómicos) constituyentes que se repiten regularmente, y se distingue de un sólido amorfo sin esa estructura interna regular.

En los cristales del mismo compuesto, **se pueden formar cristales plurales que tienen diferentes estructuras internas y propiedades físico-químicas (cristales polimórficos), dependiendo de las condiciones de cristalización,** y los cristales de la presente invención pueden ser cualquiera de tales cristales polimórficos o una mezcla de dos o más cristales polimórficos.

La forma de los cristales de la presente invención puede ser una forma que exhiba el patrón mostrado en la Figura 1 o en la Figura 2 en la difracción de cristal de rayos-X, o el patrón mostrado en la Figura 4 o en la Figura 5 en el análisis del calorímetro de exploración diferencial, y no hay limitación alguna a los mismos, siempre y cuando sean cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil."

Adicional a lo anterior, en la página 13, líneas 1-8, se menciona lo siguiente:

"Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se pueden producir mediante la **disolución del tritilo-olmesartan-medoxomil, o de una sal del mismo, producido mediante un método conocido,** en un solvente que contenga acetona, ajustar el pH, concentrar la solución, mezclar un solvente pobre, agregar un cristal de siembra, y similares, para llevar al solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil hasta un estado súper-saturado en la solución resultante que se precipite."

La referencia D6 citada en la acción oficial de su Despacho también soporta las afirmaciones realizadas por la presente aplicación. Específicamente, D6 describe las diferencias físicas y funcionales que puede haber entre formas cristalinas de un compuesto y que la producción de una forma particular requiere una amplia experimentación (ver numeral 4.3, página 9 del presente documento). En consecuencia, no hay garantía de que formas sólidas de Tr-OLM obtenidas mediante las etapas del método descrito en el arte previo tendrían las mismas estructuras internas y propiedades fisicoquímicas que los cristales de las reivindicaciones de la presente invención.

Los ejemplos 1 y 2 y el ejemplo de referencia de la presente descripción muestran que los cristales de solvato en acetona del tritilo-olmesartan-medoxomil (Tr-OLM) son obtenidos siguiendo las etapas del método planteado en los ejemplos 1 y 2 pero no siguiendo las etapas planteadas en el ejemplo de referencia. Específicamente, los cristales de solvato en acetona del Tr-OLM reivindicados son obtenidos cuando el solvente en la etapa de precipitación de Tr-OLM es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua (ejemplos 1 y 2). Al contrario, los cristales de solvato en acetona del Tr-OLM reivindicados no son obtenidos cuando el solvente en la etapa de precipitación de Tr-OLM es acetona que contiene más de 5% (peso/peso) de agua (ejemplo de referencia).

Pese a que una persona versada en la materia posiblemente pueda preparar cristales de solvato en acetona del Tr-OLM mediante la recrystalización de Tr-OLM sólido a partir de una solución que contiene acetona, no hay una certeza o expectativa generalizada (sin una amplia experimentación) de que recrystalizar Tr-OLM a partir de acetona necesariamente resulta en “cristales de solvato en acetona” como se reivindica en la presente aplicación. El ejemplo 5 de la presente descripción apoya este hecho. Específicamente, el ejemplo 5 evalúa el contenido de acetona de las formas sólidas de Tr-OLM obtenido en ejemplos 1 y 2 y el ejemplo de referencia. Los resultados reportados en la figura 7 muestran que la forma sólida de Tr-OLM obtenida en el ejemplo de referencia no es la misma que los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM reivindicados en la presente aplicación porque el contenido de acetona es sólo de 0.4% (comparado con el contenido de acetona de 6.8% en los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM obtenidos en los ejemplos 1 y 2). En consecuencia, pese a que las etapas de reacción, precipitación y lavado en el ejemplo de referencia fueron llevadas a cabo en presencia de acetona, el ejemplo de referencia no produce los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM reivindicados.

Ahora bien, otras condiciones que se divulgan en la aplicación y que son usadas para producir los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM reivindicados (por ejemplo, temperatura, tiempo, reactivos, etc.) son generalmente usados por personas versadas en el arte para producir otras formas sólidas de Tr-OLM. Además, las otras condiciones no

son críticas en la producción de cristales de solvato en acetona de Tr-OLM. Esto es, una persona versada en la materia puede modificar las otras condiciones y aun así obtendría cristales de solvato en acetona de Tr-OLM toda vez que la etapa de precipitación de Tr-OLM sea realizada en acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua. Por lo tanto, las otras condiciones de reacción mencionadas en los ejemplos no son necesarias ni críticas para la realización del proceso reivindicado en la presente aplicación.

Con base en todo lo anterior, la etapa de precipitación de Tr-OLM reivindicada en cuanto a “acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua” es una característica técnica novedosa e inventiva porque (1) esta característica no está previamente divulgada en el arte previo; (2) los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM que se producen con el método reivindicado no se divulgan ni se sugieren en el arte previo; y (3) los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM que se producen con el método reivindicado tienen propiedades ventajosas comparados con otras formas conocidas de Tr-OLM producidas por medio de otro métodos conocidos.

Las reivindicaciones 3, 7 y 13 a 16 (así como otras reivindicaciones que dependen de dichas reivindicaciones) ya incluyen el requisito “el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 5 por ciento (peso/peso) o menos de agua” o “el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 5 por ciento (peso/peso) o menos”. Por lo tanto, todas las reivindicaciones relacionadas a las etapas del método descrito son novedosas e inventivas por las razones planteadas anteriormente.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.3 Argumentos con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

Artículo 25.-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.

El Señor Examinador señala que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos diferentes. Ante esta objeción, es pertinente que el Señor Examinador note que las reivindicaciones del grupo 1 (reivindicaciones 1-11, 15 y 16) y del grupo 2 (reivindicaciones 12-14, 17 y 18) incluyen un concepto inventivo común. Específicamente, estas reivindicaciones están dirigidas a cristales de solvato en acetona de Tr-OLM (o métodos de producción de los mismos), lo cual tiene propiedades ventajosas sobre las otras formas conocidas de Tr-OLM. Como se mencionó anteriormente, y como se reiterará a continuación, el concepto mencionado es novedoso e inventivo sobre el arte previo, constituyendo así un concepto común inventivo.

En consecuencia, las objeciones formuladas por el Señor Examinador en cuanto a unidad de invención de la actual aplicación se ven superadas.

4.4 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado

en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a la expresión de la página 6 de la presente Acción Oficial que afirma “No es posible determinar o verificar la información presentada por la solicitante respecto al porcentaje de impurezas de los ejemplos 1, 2 y del ejemplo de referencia, porque no se encuentran sustentados en la descripción ya que no se observa ninguna tabla o gráfica que muestre tales resultados” es importante que el Señor Examinador considere la respuesta radicada en su Despacho el 9 de enero de 2014 que contiene los resultados del experimento adicional dado que estos resultados no fueron incluidos en la solicitud original. Lo anterior se encuentra fundamentado en la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, la cual establece en el numeral 6.13.6.2, que el solicitante puede radicar datos comparativos para demostrar el nivel inventivo de la solicitud y, por lo tanto, esta información adicional debe ser aceptada.

Con respecto a las objeciones realizadas por el Señor Examinador respecto al error estadístico del experimento adicional del solicitante, es pertinente señalar que

dichas objeciones no se encuentran sustentadas correctamente por las siguientes razones. En primer lugar, la Acción Oficial no proporciona una razón de peso para objetar la precisión de los datos presentados en el experimento adicional. No es clara la razón por la cual los resultados del experimento adicional no fueron aceptados tal como fueron enviados. Además, no hay un sustento para asignar cualquier error estadístico a los datos presentados en la última respuesta porque una persona versada en la materia puede comprender que el error estadístico debería ser evaluado basado en la precisión del método de medición. No está científicamente justificado para el Señor Examinador asignar un valor arbitrario como un error estadístico (a saber, ± 0.05) para los datos del solicitante toda vez que el Señor Examinador no tiene información relacionada con la precisión del método de medición. Incluso si una persona versada en la materia se pusiera de acuerdo con el Señor Examinador en que un error estadístico debería ser aplicado a los datos, el valor usado por el Señor Examinador (a saber, ± 0.05) es incorrecto e inapropiado. Específicamente, los cálculos del Señor Examinador afectan no sólo la "última cifra significativa" sino también afectan la primer cifra significativa de los datos. En contraste, una persona versada en la materia consideraría que un error apropiado sería ± 0.005 y no ± 0.05 . Si una persona versada en la materia considerara un error de ± 0.005 , entonces este error sólo afectaría la última cifra significativa reportada en los datos. Adicionalmente, aún si un error de ± 0.005 se aplicara a los datos, estos seguirían sustentando los argumentos presentados en la respuesta previa, a saber, que hay una diferencia significativa entre los valores de impureza obtenidos en los ejemplos 1 y 2 comparados con el ejemplo de referencia. Por todo lo anterior, se le solicita respetuosamente al Señor Examinador que considere los argumentos previamente enunciados y que reconsidere aceptar el experimento adicional incluido en la última respuesta a su Despacho que data del 9 de enero de 2014. Dicho experimento sustenta la posición de que las reivindicaciones de la presente solicitud tienen nivel inventivo sobre el arte previo toda vez que la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho establece que: *"Pero, si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia*

farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo”.

El Señor Examinador comete un error de interpretación del documento D5 al compararlo con la reivindicación 1 de la presente invención cuando menciona que D5 divulga un “solvente acetónico”. Sin embargo, D5 no divulga, ni siquiera sugiere, usar acetona en una etapa en la que el Tr-OLM es aislado. Adicionalmente, es importante que el Señor Examinador note lo siguiente:

- D5 no menciona acetona (o algún otro solvente) que esté presente en la etapa (c) del proceso, que hace referencia a la etapa donde el Tr-OLM es producido (D5, páginas 14 y 15).
- Ejemplos 1 a 3 de D5 usan dimetil acetamida (no acetona) como solvente en el proceso y Tr-OLM ni siquiera es aislado en estos ejemplos (ejemplo 1, página 16, líneas 8 a 14; ejemplo 2, página 16, línea 30 a página 17, línea 5; y ejemplo 3, página 17, líneas 23 a 29);
- Ejemplo 4 afirma que Tr-OLM es precipitado en una mezcla de dimetil acetamida y agua (no acetona) (página 18, líneas 20 a 29).
- Ejemplo 5 afirma que Tr-OLM es precipitado en acetato de etilo (no acetona) (página 19, líneas 8 a 17); y
- Ejemplo 5 afirma que Tr-OLM es precipitado en una mezcla de acetato de etilo, acetato de isopropilo y metanol (no acetona) (página 20, líneas 1 a 4).

En vista de lo anterior, el Señor Examinador interpreta erróneamente la información divulgada en D5. En consecuencia, D5 no enseña ni sugiere cristales de solvato en acetona de Tr-OLM o métodos para producir el mismo.

Con respecto a la referencia al documento D6, éste trata conceptos generales de polimorfos y, contrario a las afirmaciones realizadas por el Señor Examinador en la Acción Oficial, D6 no afirma que obtener polimorfos específicos de un compuesto sea obvio o rutinario. En cambio, D6 describe como formas cristalinas diferentes de un compuesto pueden ser físicamente/funcionalmente diferentes entre ellas y que la producción de una forma particular requiere amplia experimentación. Por lo tanto, D6

apoya la posición de que las reivindicaciones de la presente invención contienen un nivel inventivo sobre el arte previo. Específicamente, D6 afirma lo siguiente:

***“Polimorfos diferentes** de un compuesto dado son, en general, tan **diferentes en estructura y propiedades** como los cristales de dos compuestos diferentes. (Versión en inglés, página 1452, columna derecha, líneas 16-19)”*

“Después de que ha sido determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina, las condiciones bajo las cuales cada una puede ser producida deberían ser establecidas (...) (Versión en inglés, página 1453, columna derecha, primer párrafo completo bajo la Figura 7)”

“Cuando un grupo de preformulación investiga inadecuadamente formas polimórficas de fármacos, pueden surgir problemas durante el estado de desarrollo (...) (Versión en inglés, página 1455, columna derecha, párrafo que se encuentra arriba de la Figura 7)”

En vista de lo anterior, D6 demuestra que la materia de las presentes reivindicaciones es inventiva y novedosa sobre otras formas de Tr-OLM descritas en el arte previo.

Con respecto a la referencia al documento D4 y la comparación que hace el Señor Examinador con la reivindicación 7, la Acción Oficial señala que la diferencia entre el proceso reivindicado y el proceso divulgado en D4 es (1) la tritilación del olmesartán y (2) en el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal que es del 5% (peso/peso) o menos. Sin embargo, la Acción Oficial falla en identificar la diferencia técnica esencial más importante entre los dos procesos, a saber, la sustancia que es obtenida de los mismos. El proceso reivindicado resulta en cristales de solvato en acetona de Tr-OLM mientras que el proceso divulgado en D4 no describe o sugiere cristales de solvato en acetona de Tr-OLM.

Como se discutió previamente en el numeral 4.1, para una persona medianamente versada en la materia hubiera sido de conocimiento común que obtener

una forma cristalina particular de un compuesto depende de las condiciones de precipitación y recristalización y que otras etapas (por ejemplo, una etapa de reacción sintética para producir un compuesto en solución) no son determinantes en la forma final del cristal. Adicional a lo anterior, la información mostrada en la tabla comparativa de la Acción Oficial para la reivindicación 7 no soporta la objeción formulada acerca de falta de nivel inventivo de las reivindicaciones basadas en D4. Específicamente, dicha tabla afirma que D4 “No menciona la tritilación pero la reacción involucra el precursor que produce el tritilo-olmesartán-medoxomil en solución con acetona” y “la reacción de esterificación ocurre en presencia de acetona”. Sin embargo, la divulgación de una reacción de esterificación en presencia de acetona no enseña ni sugiere la producción de cristales de solvato en acetona de Tr-OLM como se reivindica en la presente aplicación. Es importante que el Señor Examinador note lo siguiente:

- D4 no divulga ni sugiere el uso de acetona en una etapa de precipitación o cristalización de Tr-OLM
- D4 revela que Tr-OLM puede ser usado en una etapa de reacción subsecuente sin ser aislado. Específicamente, D4 afirma que “Otra ventaja hallada en el presente proceso de la invención es que todas las tres etapas pueden ser realizadas simultáneamente en un recipiente sin el aislamiento de intermediarios” (página 10, líneas 3 a 5).
- Ejemplos 2 y 3 muestran que Tr-OLM es usado en la siguiente etapa de reacción sin ser aislado. Estos ejemplos afirman: “después de la finalización de... y secado (Na_2SO_4)” (ejemplo 2, página 13, líneas 7 a 9; y ejemplo 3, página 14, líneas 11 a 14).
- Aunque el Tr-OLM es aislado en ejemplos 4 y 7 de D4, es usado metanol (y no acetona) en la etapa de aislamiento. Específicamente
 - Ejemplo 4, líneas 1 a 4 del final afirman que “Metanol (1.5L) fue agregado... Tritilo-Olmesartán-Medoxomil (200g)”.
 - Ejemplo 7, líneas 2 y 3 del final afirman que “el residuo obtenido fue recristalizado a partir del metanol para llegar a Tritilo-Olmesartán-Medoxomil (100g)”.

Adicional a lo anterior, con respecto a la siguiente afirmación realizada por el Señor Examinador en la Acción Oficial:

“Ahora bien, en cuanto al contenido de agua en el solvente de acetona, no se observa que tal diferencia realice un aporte al estado del arte, porque no existen datos, como por ejemplo, de rendimiento que muestren una mejoría técnica o aporte frente a lo revelado en D4”.

Es importante que el Señor Examinador note la siguiente característica técnica contenida en la reivindicación 7 respecto a: “el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 5 por ciento (peso/peso) o menos” ya que dicha característica es novedosa e inventiva y no está divulgada en D4. A saber, el contenido de agua en la acetona requerida en las reivindicaciones (1) permite que los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM puedan ser formados; (2) los cristales de solvato en acetona de Tr-OLM formados tienen propiedades ventajosas sobre las otras formas de Tr-OLM divulgadas en D4; y (2) no es divulgada o sugerida por las referencias citadas en la Acción Oficial, incluyendo D4.

Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

4.9 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D4 ni los documentos D5 y D6, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Señor Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 2472, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Capítulo descriptivo con las modificaciones explicadas en el numeral 4.1

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-15869-0841-031-9
COLO-15869-0264-005-1
COLO-15869-0264-006-9
DV\DV\ID-268301\WPC15869
No. M-2014-268301\DVV

CRISTALES DE SOLVATO NOVEDOSOS

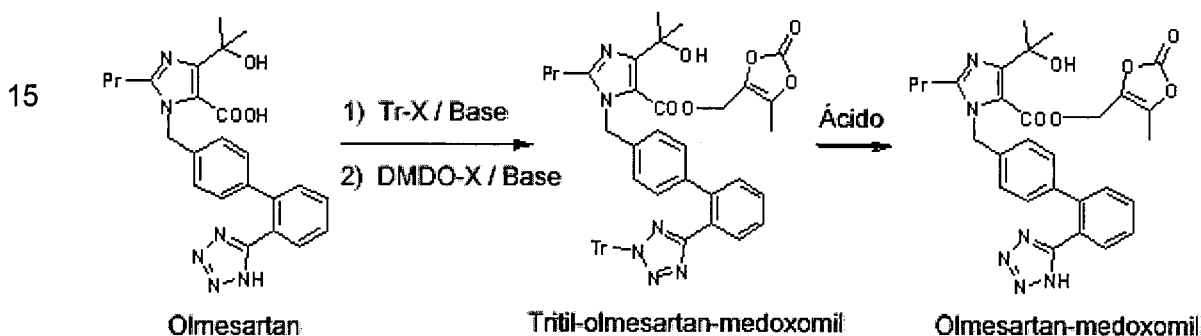
Campo de la Invención

La presente invención se refiere a novedosos cristales de solvato.

Técnica Antecedente

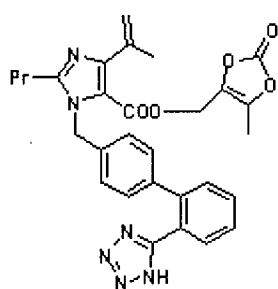
El olmesartan-medoxomil, el cual es un antagonista de los receptores de angiotensina II, es útil como un ingrediente activo en los medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de hipertensión (por ejemplo, los Documentos de Patente 1 a 5 y los Documentos No de Patente 1 y 2).

El olmesartan-medoxomil se produce a partir del olmesartan con los pasos descritos más adelante, y se ha deseado para obtener novedosos cristales de tritilo-olmesartan-medoxomil, el cual es un precursor del producto final, con el objeto de mejorar la operabilidad y lograr una producción eficiente de un producto final de alta pureza.

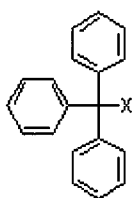


20

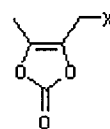
25



Deshidrato de olmesartan-medoxomil



Haluro de tritilo (Tr-X)



Haluro de DMDO (DMDO-X)

Documentos de la Técnica Anterior

10 Documentos de Patente

Documento de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa Examinada Número Hei 7-121918 (Patente Japonesa Número 2082519).

Documento de Patente 2: Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5616599.

Documento de Patente 3: Publicación Internacional de Patente Número WO2006/029056.

Documento de Patente 4: Publicación Internacional de Patente Número WO2006/029057.

15 Documento de Patente 5: Publicación Internacional de Patente Número WO2006/073519.

Documentos No de Patente

Documento No de Patente 1: J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996).

20 Documento No de Patente 2: Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003).

Descripción de la Invención

Objeto de la invención

25 Es un objeto de la presente invención proporcionar novedosos

cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil.

Medios para lograr el objeto

Como un resultado de mucha investigación diligente, los presentes inventores han encontrado que los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento del producto de reacción después de los pasos de tritilación y esterificación de DMDO en acetona que contiene agua, y se ha llevado a cabo la presente invención.

La presente invención abarca los siguientes aspectos (1) a
10 (23).

(1) Cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil.

(2) Los cristales de acuerdo con (1), los cuales exhiben un patrón equivalente a la Figura 1 o a la Figura 2 en la difracción de cristal en polvo de rayos-X.

(3) Los cristales de acuerdo con (1) o (2), los cuales exhiben un patrón equivalente a la Figura 4 o a la Figura 5 en el análisis del calorímetro de exploración diferencial de los cristales.

(4) Los cristales de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), los cuales comprenden 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartan-medoxomil.
15

(5) Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), el cual comprende un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona.
20

(6) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que opcionalmente contiene agua.

(7) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 20 por
25

ciento (peso/peso) o menos de agua.

(8) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 10 por ciento (peso/peso) o menos de agua.

(9) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 5 por ciento (peso/peso) o menos de agua.

10 (10) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 2 por ciento (peso/peso) o menos de agua.

(11) El método de acuerdo con (5), en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona.

(12) El método de acuerdo con cualquiera de (5) a (11), en donde se agrega un cristal de siembra.

(13) Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

15 (Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1.

(14) El método de acuerdo con (13), en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 20 por ciento (peso/peso) o menos.

20 (15) El método de acuerdo con (13), en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 10 por ciento (peso/peso) o menos.

25 (16) El método de acuerdo con (13), en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 5 por ciento (peso/peso) o menos.

(17) El método de acuerdo con (13), en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 2 por ciento (peso/peso) o menos.

(18) El método de acuerdo con cualquiera de (13) a (17), en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 de 0°C a 25°C.

10 (19) El método de acuerdo con cualquiera de (13) a (17), en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 de 15°C a 25°C.

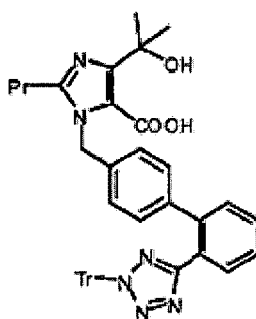
(20) El método de acuerdo con cualquiera de (13) a (19), en donde se agrega el cristal de siembra.

(21) Un método para producir el olmesartan-medoxomil, el cual comprende un paso de remover el grupo tritilo de los cristales de acuerdo con cualquiera de (1) a (4).

(22) El método de acuerdo con (21), el cual comprende el paso descrito en (5).

(23) El método de acuerdo con (21), el cual comprende paso 1 y el paso 2 descritos en (13).

15 En la presente invención, olmesartan, tritilo-olmesartan-medoxomil, olmesartan-medoxomil, deshidrato de olmesartan-medoxomil, haluro de tritilo y haluro de DMDO representan los compuestos representados por las fórmulas estructurales descritas en el dibujo anterior, respectivamente. In las fórmulas estructurales
20 de haluro de tritilo y haluro de DMDO, cada X representa independientemente un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo y yodo. Tr representa trifenil-metilo. DMDO representa la porción en donde X se elimina en la fórmula estructural de haluro de DMDO. Tritilo-olmesartan representa un compuesto representado por la
25 fórmula estructural descrita en el siguiente dibujo.



Tritilo-olmesartan

Los nombres de compuestos de olmesartan, tritilo-olmesartan-medoxomil, olmesartan-medoxomil y cloruro de DMDO (DMDO-Cl) se indican en los Ejemplos descritos más adelante, y son como sigue.

10 Olmesartan: ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-[1H-tetrazol-5-il]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxílico;

Tritilo-olmesartan-medoxomil: 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-[2-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo;

Olmesartan-medoxomil: 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo;

Cloruro de DMDO (DMDO-Cl): 4-cloro-metil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

15 El cristal de la presente invención es un sólido cuya estructura interna consiste tridimensionalmente en átomos (o grupos atómicos) constituyentes que se repiten regularmente, y se distingue de un sólido amorfo sin esa estructura interna regular.

20 En los cristales del mismo compuesto, se pueden formar cristales plurales que tienen diferentes estructuras internas y propiedades físico-químicas (cristales polimórficos), dependiendo de la condiciones de cristalización, y los cristales de la presente invención pueden ser cualquiera de tales cristales polimórficos o una mezcla de dos o más cristales polimórficos.

25 La forma de los cristales de la presente invención puede ser una forma que exhiba el patrón mostrado en la Figura 1 o en la

Figura 2 en la difracción de cristal de rayos-X, o el patrón mostrado en la Figura 4 o en la Figura 5 en el análisis del calorímetro de exploración diferencial, y no hay limitación alguna a los mismos, siempre y cuando sean cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil.

Efecto de la invención

Los novedosos cristales de solvato proporcionados por la presente invención se pueden manejar fácilmente, y son útiles como intermediarios sintéticos del olmesartan-medoxomil.

10 **Breve Descripción de las Figuras**

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

La Figura 4 muestra un patrón del análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

15 La Figura 5 muestra un patrón del análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 6 muestra un patrón del análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

20 La Figura 7 muestra el contenido de acetona en los cristales obtenidos en los Ejemplos 1 y 2 y en el Ejemplo de Referencia.

Modo para llevar a cabo la invención

25 El olmesartan, como el material de partida utilizado en el método de producción de la presente invención, se puede producir fácilmente de acuerdo con el método descrito en la Publicación de

Patente Japonesa Examinada Número Hei 7-121918 (Patente Japonesa Número 2082519; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5616599), o similares.

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención, se pueden obtener mediante los siguientes pasos, por ejemplo.

Paso de tritilación

Este paso es un paso en donde se produce el tritilo-olmesartan mediante la reacción del olmesartan con un haluro de tritilo en un
10 solvente de acetona, en la presencia de una base.

El cloruro de tritilo o bromuro de tritilo se utiliza usualmente como el haluro de tritilo, y es preferible el cloruro de tritilo.

El solvente de reacción se utiliza usualmente en una cantidad de 5 a 20 veces (volumen/peso) el olmesartan, y esto no es particularmente restrictivo.

La base utilizada no está particularmente restringida, y de preferencia se utiliza una amina, tal como trietil-amina, di-isopropil-etil-amina, piridina o 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-7-undeceno (DBU), y es más preferible el DBU.

La temperatura de la reacción no está particularmente
15 restringida, y la reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente, y de preferencia de 20°C a 60°C.

Al completarse la reacción, el tritilo-olmesartan se puede aislar mediante un método usualmente empleado en el campo de la química
20 orgánica sintética, y en la presente invención, la mezcla de reacción se utiliza de preferencia directamente en el siguiente paso de esterificación de DMDO sin el aislamiento del tritilo-olmesartan.

Paso de esterificación de DMDO

Este paso es un paso en donde se produce el tritilo-olmesartan-medoxomil mediante la reacción del tritilo-olmesartan con
25

un haluro de DMDO en un solvente de acetona, en la presencia de una base.

Usualmente se utiliza el cloruro de DMDO o el bromuro de DMDO como el haluro de DMDO, y es preferible el cloruro de DMDO.

La base utilizada es la misma que en el paso de tritilación anterior, y es preferible el DBU.

La temperatura de la reacción no está particularmente restringida, y la reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente, y de preferencia de 20°C a 60°C.

En la presente invención, es preferible que haya agua presente en la mezcla de reacción en los pasos de tritilación y esterificación de DMDO descritos anteriormente.

La cantidad de agua presente en la mezcla de reacción se puede ajustar usualmente mediante la adición de agua a la mezcla de reacción. El agua se puede agregar toda a la vez en el paso de tritilación, y también se puede agregar por separado en el paso de tritilación y en el paso de esterificación de DMDO.

La cantidad de agua agregada a la mezcla de reacción de preferencia se ajusta en consideración del contenido de agua en los materiales de partida, en los reactivos de la reacción, y en el solvente, de tal manera que se tenga la cantidad apropiada de agua presente en la mezcla de reacción como un todo (el contenido de agua en la mezcla de reacción).

El contenido de agua en la mezcla de reacción se define como la proporción de porcentaje (peso/peso) [o % (peso/peso)] del contenido total de agua (en peso) al peso total de la mezcla de reacción entera, totalizando el contenido de agua de los materiales de partida, de los reactivos de la reacción, y del solvente de la reacción.

El contenido de agua en los materiales de partida, en los

reactivos de la reacción, y en el solvente de la reacción, se puede medir utilizando un aparato medidor de humedad Karl Fischer. Para los reactivos o solventes comercialmente disponibles, esto se puede calcular utilizando los valores medidos o los valores estándares descritos en el inserto del paquete del fabricante.

El límite inferior del contenido de agua en la mezcla de reacción es usualmente del 0.3 por ciento (peso/peso) o más, y de preferencia del 0.4 por ciento (peso/peso) o más, y de una manera muy preferible del 0.5 por ciento (peso/peso) o más.

10 El límite superior del mismo es usualmente del 3 por ciento (peso/peso) o menos, y de preferencia del 2 por ciento (peso/peso) o menos, y de una manera muy preferible del 1.5 por ciento (peso/peso) o menos.

Cuando aumenta el contenido de agua en la mezcla de reacción, se reduce la eficiencia de la reacciones de tritilación y esterificación de DMDO, alargando potencialmente el tiempo de reacción o bajando el rendimiento de la reacción. Por consiguiente, en consideración de tanto la reducción del contenido de impurezas como de la eficiencia de la reacción, el contenido de agua en la mezcla de reacción es de preferencia del 1.3 por ciento (peso/peso) o menos.

15

El contenido de agua en la mezcla de reacción, en consideración de tanto la reducción del contenido de impurezas como de la eficiencia de la reacción, usualmente es del 0.3 al 3.0 por ciento (peso/peso), de preferencia del 0.3 al 1.5 por ciento (peso/peso), más preferiblemente del 0.4 al 1.5 por ciento (peso/peso), y de una manera muy preferible, del 0.4 al 1.3 por ciento (peso/peso).

20

La cantidad de agua agregada a la mezcla de reacción se puede ajustar más convenientemente en términos de la proporción del porcentaje (peso/peso) al olmesartan (peso) como el material de

25

partida.

Usualmente se utiliza el olmesartan como el material de partida que tiene un contenido de agua del 0.3 al 0.5 por ciento (peso/peso). Usualmente se utiliza el DBU que tiene un contenido de agua de aproximadamente el 0.5 por ciento. El cloruro de trifenil-metilo (TPC) y el cloruro de DMDO por lo general no contienen esencialmente agua. Cuando se utiliza acetona como un solvente, usualmente se utiliza la que tiene un contenido de agua de aproximadamente el 0.2 por ciento. Usualmente se utiliza la acetona en una cantidad de 5 a 10 20 veces (volumen/peso) el olmesartan.

Cuando la reacción se lleva a cabo bajo estas condiciones, el límite inferior de la cantidad de agua agregada usualmente es del 1.0 por ciento (peso/peso) o más, de preferencia del 2.0 por ciento (peso/peso) o más, y de una manera muy preferible del 4.0 por ciento (peso/peso) o más, al olmesartan. Cuando el contenido de agua en los materiales de partida, reactivos y solvente es mayor que lo descrito anteriormente, la cantidad de agua agregada a la mezcla de reacción puede ser menor.

El límite superior de ella es usualmente del 28 por ciento (peso/peso) o menos, y de preferencia del 18 por ciento (peso/peso) o menos, y de una manera muy preferible del 13 por ciento (peso/peso) o menos. En consideración de tanto la reducción del contenido de impurezas como de la eficiencia de la reacción, es de preferencia del 10 por ciento (peso/peso) o menos. 15

La cantidad de agua agregada a la mezcla de reacción usualmente es del 1.0 al 28 por ciento (peso/peso), de preferencia del 1.0 al 13 por ciento (peso/peso), más preferiblemente del 2.0 al 13 por ciento (peso/peso), y de una manera muy preferible del 2.0 al 10 por ciento (peso/peso), al olmesartan. 20

Paso de precipitación del cristal

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan- 25

medoxomil se pueden precipitar mediante el enfriamiento del producto de reacción (mezcla de reacción) obtenido en el paso descrito anteriormente.

Los cristales de solvato en acetona se pueden precipitar mediante la concentración o el enfriamiento de la mezcla de reacción. Se pueden precipitar mediante la adición de una cantidad adecuada de agua a la mezcla de reacción.

El contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es usualmente del 20 por ciento (peso/peso) o menos, de preferencia del 10 por ciento (peso/peso) o menos, más preferiblemente del 5 por ciento (peso/peso) o menos, y de una manera muy preferible del 2 por ciento (peso/peso) o menos.

La temperatura de enfriamiento es de preferencia de 0°C a 25°C, y de una manera muy preferible de 15°C a 25°C.

El tiempo de enfriamiento es usualmente de 10 minutos o más, y de preferencia de 30 minutos o más. El enfriamiento también se puede llevar a cabo durante 6 horas o más.

Con el objeto de precipitar los cristales deseados de una manera eficiente, es preferible que se agiten mientras se enfrían.

La precipitación de los cristales se puede iniciar naturalmente en el reactor, y también se puede iniciar o promover mediante la adición de un cristal de siembra, o mediante la adición de estimulación con ondas ultravioletas o estimulación mecánica frotando la superficie del reactor, o similar. La adición de un cristal de siembra es preferible cuando el contenido de agua en el solvente de acetona excede del 5 por ciento (peso/peso).

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención se pueden producir mediante el siguiente método, independientemente del método de producción, el cual comprende los pasos descritos anteriormente.

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-

medoxomil se pueden producir mediante la disolución del tritilo-olmesartan-medoxomil, o de una sal del mismo, producido mediante un método conocido, en un solvente que contenga acetona, ajustar el pH, concentrar la solución, mezclar un solvente pobre, agregar un cristal de siembra, y similares, para llevar al solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil hasta un estado súper-saturado en la solución resultante que se precipite.

El solvente que contiene acetona es de preferencia acetona que opcionalmente contiene agua. El agua también se puede agregar después de disolver el tritilo-olmesartan-medoxomil en acetona.

La cantidad de agua en acetona no está particularmente restringida siempre que esté en un intervalo tal que no se inhiba la precipitación de los cristales de solvato en acetona, y es usualmente del 20 por ciento (peso/peso) o menos, de preferencia del 10 por ciento (peso/peso) o menos, más preferiblemente del 5 por ciento (peso/peso) o menos, y además de preferencia del 2 por ciento (peso/peso) o menos.

La precipitación de los cristales se puede iniciar naturalmente en el reactor, y también se puede iniciar o promover mediante la adición de un cristal de siembra, o mediante la adición de estimulación con ondas ultravioletas o estimulación mecánica frotando la superficie del reactor, o similar. La adición de un cristal de siembra es preferible cuando la cantidad de agua en el solvente de acetona excede del 5 por ciento (peso/peso).

Si es necesario, se pueden llevar a cabo procedimientos tales como ajuste del pH, concentración, y enfriamiento.

Por ejemplo, los cristales de solvato en acetona se pueden precipitar mediante la disolución del tritilo-olmesartan-medoxomil en acetona, agregar una cantidad adecuada de agua para ajustar el contenido de agua, y concentrar o enfriar la solución.

Por ejemplo, los cristales de solvato en acetona se pueden precipitar mediante la disolución del tritilo-olmesartan-medoxomil en acetona, y concentrar o enfriar la solución.

También, por ejemplo, los cristales de solvato en acetona se pueden precipitar mediante la disolución del tritilo-olmesartan-medoxomil en acetona que contiene el 20 por ciento (peso/peso) o menos de agua, y concentrar o enfriar la solución.

Los cristales precipitados se pueden aislar mediante filtración, separación centrífuga, o un método de gradiente, por ejemplo. Los cristales aislados se pueden lavar con un solvente apropiado, como sea necesario.

Para lavar los cristales de solvato en acetona, se puede utilizar un solvente, tal como agua, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, tolueno, acetonitrilo, acetato de metilo, o éter, y es de preferencia agua o acetona que contenga agua.

Los cristales aislados se pueden secar usualmente a una temperatura de 10°C a 100°C y de preferencia de 30°C a 50°C, hasta que el peso llegue a ser esencialmente constante. El secado de los cristales se puede llevar a cabo en la presencia de un desecante, tal como gel de sílice o cloruro de calcio, o bajo presión reducida, como sea necesario.

Se puede dejar que los cristales secos absorban la humedad hasta que el peso llegue a ser esencialmente constante, usualmente a una temperatura de 10°C a 30°C, y a una humedad relativa del 20 por ciento al 90 por ciento, y de preferencia a una temperatura de 20°C a 30°C, y a una humedad relativa del 50 por ciento al 80 por ciento.

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención pueden exhibir un patrón equivalente a la Figura 1 o a la Figura 2 en la difracción de rayos-X, y aquél equivalente a la Figura 4 o a la Figura 5 en el análisis del

calorímetro de exploración diferencial (DSC), respectivamente.

En la presente invención, un patrón equivalente significa un patrón que no tiene una diferencia significativa en el comportamiento de sus picos principales.

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención contienen 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartan-medoxomil en una forma seca.

Los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención se pueden convertir hasta el olmesartan-medoxomil mediante un paso de destritilación (un paso de remover un grupo tritilo). El método para producir el olmesartan-medoxomil de la presente invención comprende un paso en donde el olmesartan-medoxomil se produce mediante la aplicación de los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil obtenidos en los pasos descritos anteriormente a un paso de destritilación. Es una característica de la presente invención que se utilizan los novedosos cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil como el material de partida en un paso de destritilación. El paso de destritilación puede ser el método descrito, por ejemplo, en el Documento de Patente 1, Documento de Patente 2, Documento No de Patente 1 o Documento No de Patente 2, y no está particularmente restringido a los mismos.

Mediante la utilización de los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de la presente invención como un intermediario sintético, se puede producir el olmesartan-medoxomil de alta pureza, con un contenido reducido de impurezas o análogos. Las impurezas o los análogos cuyo contenido se reduce incluyen, por ejemplo, olmesartan y el deshidrato de olmesartan-medoxomil.

Cuando se utiliza el olmesartan-medoxomil de alta pureza obtenido en la presente invención como un medicamento, la dosificación se puede variar basándose en diferentes condiciones,

incluyendo los síntomas, la edad, el peso corporal, o similares, del paciente. La dosificación difiere dependiendo de los síntomas, la edad, etc., y en la administración oral, puede ser de 0.001 miligramos/kilogramo (de preferencia de 0.01 miligramos/kilogramo) como el límite inferior, y de 10 miligramos/kilogramo (de preferencia de 1 miligramo/kilogramo) como el límite superior al día, con 1 a 6 tiempos de administración al día, dependiendo de los síntomas.

10 Cuando se utiliza para un humano adulto, por lo regular se administra oralmente una dosificación de 5 a 40 miligramos una vez al día, y de una manera muy preferible, se administra una tableta que comprenda una dosificación seleccionada a partir de 5 miligramos, 10 miligramos, 20 miligramos y 40 miligramos, oralmente una vez al día.

15 Un medicamento el cual comprenda el olmesartan-medoxomil de alta pureza obtenido en la presente invención es efectivo para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión o enfermedades derivadas de hipertensión (de una manera más específica, hipertensión, cardiopatías [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia, insuficiencia cardíaca, o hipertrofia cardíaca], enfermedades renales [nefropatía diabética, nefritis glomerular, o esclerosis renal],
15 enfermedades cerebrovasculares [infarto cerebral o hemorragia cerebral]), o similares.

EJEMPLOS

20 La presente invención se explica con mayor detalle a través de los siguientes ejemplos, o similares, y la presente invención no está limitada a los mismos.

Ejemplo 1

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

25 Después de mezclar el ácido 4-(1-hidroxí-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-[1H-tetrazol-5-il]-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxílico (30

gramos), acetona (210 mililitros), 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (25.5 gramos), y cloruro de trifenil-metilo [TPC] (23.79 gramos), se agregó agua (0.6 mililitros), y se vertió acetona (30 mililitros) en la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó de 48°C a 52°C durante 2 horas. Entonces, se agregó agua (0.9 mililitros), y se vertió la 4-cloro-metil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (18.5 gramos), y la mezcla de reacción se agitó de 48°C a 52°C durante 5 horas.

- 10 (2) Obtención de los cristales crudos de tritilo-olmesartan-medoxomil (cristales de solvato en acetona)

Después de que la mezcla de reacción se enfrió a 20°C para precipitar los cristales, se agitó de 15°C a 25°C durante 40 minutos, y se agregó por goteo agua (96 mililitros) durante un período de 25 minutos, y entonces la mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C, y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con acetona-agua (150 mililitros), y se obtuvieron los cristales húmedos crudos del 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo (57.83 gramos).
15 Éstos entonces se secaron al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, y se obtuvieron los cristales de solvato en acetona secos (57.50 gramos).

Ejemplo 2

- (1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

20 Después de mezclar el ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxílico (700 kilogramos), acetona (4,630 litros), 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (610 litros), y cloruro de trifenil-metilo [TPC] (570 kilogramos), se agregó agua (14 litros), y se vertió acetona (800
25 litros) en la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó de 48°C a 52°C

durante 2 horas. Entonces, se agregó agua (20 litros), y se vertió la 4-cloro-metil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (315 litros), y la mezcla de reacción se agitó de 48°C a 52°C durante 5 horas.

(2) Obtención de los cristales crudos de tritilo-olmesartan-medoxomil (cristales de solvato en acetona)

Después de que la mezcla de reacción se agitó durante la noche de 15°C a 25°C para precipitar los cristales, se agregó agua (2,170 litros), a 30°C, y la mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C, y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se
10 filtraron y se lavaron con acetona-agua (3,360 litros), y se obtuvieron los cristales húmedos crudos de solvato en acetona del 4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo (1,360 kilogramos).

Ejemplo de Referencia

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

Después de mezclar el ácido 4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-carboxílico (700 kilogramos), acetona (5,300 litros), 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (614 litros), y cloruro de trifenil-metilo [TPC] (570
15 kilogramos), se vertió acetona (140 litros) dentro de la mezcla, y se agregó agua (14 litros), y la mezcla de reacción se agitó de 30°C a 45°C durante 1 hora, y entonces de 48°C a 54°C durante 2 horas. Entonces, se agregó agua (20 litros), de 10°C a 20°C, y se vertió la 4-cloro-metil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (316 litros), y la
20 mezcla de reacción se agitó de 28°C a 32°C durante 3 horas, y entonces de 48°C a 52°C durante 3.5 horas.

(2) Obtención de los cristales crudos de tritilo-olmesartan-medoxomil

Después de que la mezcla de reacción se agitó durante la
25 noche de 28°C a 32°C, se agregó agua (2240 litros), a 25°C, y la

mezcla de reacción se agitó de 15°C a 25°C para precipitar los cristales, y entonces se enfrió de 0°C a 5°C, y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con acetona-agua (3,420 litros), y se obtuvieron los cristales húmedos crudos del 4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il]-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metilo (1,460 kilogramos).

Ejemplo 3

10 Difracción de cristal de rayos-X de los cristales de solvato en acetona

Los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y los cristales secos obtenidos mediante el secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y en el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, se midieron mediante la difracción de cristal en polvo de rayos-X.

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

15 La Figura 3 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos-X de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

Ejemplo 4

20 Análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales de solvato en acetona

Los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y los cristales secos obtenidos mediante el secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y en el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, se aplicaron al análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC).

25 La Figura 4 muestra un patrón del análisis del calorímetro de

exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra un patrón del análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 6 muestra un patrón del análisis del calorímetro de exploración diferencial (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

Ejemplo 5

10 **Contenido de acetona en los cristales de solvato en acetona**

Se midió el contenido de acetona en los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y en los cristales secos obtenidos mediante el secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y en el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, bajo las siguientes condiciones.

Condiciones de prueba

Detector: Detector de ionización de hidrógeno.

15 Columna: La pared interna de un tubo de sílice fundida con un diámetro interno de 0.53 milímetros y una longitud de 30 metros, se recubrió con polietilenglicol para la cromatografía de gases, con un espesor de 1 micra.

Temperatura de la columna: 50°C durante 5 minutos, seguida por elevación hasta 180°C a 10°C/minuto, y sostenimiento a 180°C durante 5 minutos.

20 Temperatura de entrada: Temperatura constante cerca de 200°C.

Temperatura del detector: Temperatura constante cerca de 200°C.

Gas portador: Helio.

25 Velocidad de flujo: Ajustada de tal manera que el tiempo de retención de acetona

sea de aproximadamente 2.5 minutos.

Proporción de división: 1:5

Condiciones de operación del inyector de muestra del espacio superior

Temperatura de equilibrio interno del frasco: Temperatura constante cerca de 80°C.

Tiempo de equilibrio interno del frasco: 30 minutos.

10 Temperatura de la línea de inyección: Temperatura constante cerca de 90°C.

Gas portador: Helio.

Cantidad de inyección de muestra: 1 mililitro.

15 Como se muestra en la Figura 7, el contenido de acetona en los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2, fue del 6.8 por ciento. Debido a que el tritilo-olmesartan-medoxomil tiene un peso molecular de 800.91, y la acetona tiene un peso molecular de 58.08, y 1 mol de ésta última corresponde al 6.76 por ciento, esto sugirió que estaba presente 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartan-medoxomil en los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2.

En contraste, el contenido de acetona en los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia fue del 0.4 por ciento.

REIVINDICACIONES

10

1. Cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil, que comprende 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo-olmesartan-medoxomil, el cual exhibe los siguientes picos en el ángulo de difracción 2 θ , en difracción de cristal en polvo de rayos-X: 6.0, 10.2, 10.6, 12.0, 13.6, 14.3, 15.7, 18.0, 19.3, 19.8, 20.7, 21.3, 22.3, 22.9, 24.1, 24.8, 25.3, 25.9, 29.0 y 30.2 grados, con un margen de error de ± 0.2 grados.

2. Los cristales de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales exhiben un pico a 96.3°C en el análisis del calorímetro de exploración diferencial de los cristales.

15

3. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 5% (peso/peso) o menos de agua.

20

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene el 2% (peso/peso) o menos de agua.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona.

25

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde se agrega un cristal de siembra.

7. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es del 2% (peso/peso) o menos.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 0°C a 25°C.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 15°C a 25°C.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde se agrega un cristal de siembra.

12. Un método para producir el olmesartan-medoxomil, el cual comprende un paso de remover el grupo tritilo de los cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende un paso de precipitar cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona, en donde el solvente
10 de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,
15 en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos.

15. Un método para producir cristales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los
20 siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de preparar una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la solución de
25 tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona obtenida en el

Paso 1,

en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua y un cristal de siembra se puede agregar opcionalmente.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente
10 contiene agua; y

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1,

en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos, los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil se precipitan mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 en 0°C a 25°C y un cristal de siembra se puede agregar opcionalmente.

15 17. Un método para producir olmesartan-medoxomil, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de preparar una solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona;

(Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato
20 en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 a partir de la solución de tritilo-olmesartan-medoxomil que contiene acetona obtenida en el Paso 1, en donde el solvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (peso/peso) o menos de agua;

25 (Paso 3) un paso de remover el grupo tritilo en cristales

de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil obtenidos en el paso 2.

18. Un método para producir olmesartan-medoxomil, el cual comprende los siguientes pasos:

(Paso 1) un paso de tritilación y esterificación de DMDO del olmesartan en un solvente de acetona que opcionalmente contiene agua;

10 (Paso 2) un paso de precipitar los cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 a partir de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1, en donde el contenido de agua en el solvente de acetona durante la precipitación del cristal es de 5% (peso/peso) o menos, y

(Paso 3) un paso de remover el grupo tritilo en cristales de solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil obtenidos en el paso 2.

15

20

25

RESUMEN

Novedosos cristales que contienen tritilo-olmesartan-medoxomil. Se proporcionan cristales de un solvato en acetona de tritilo-olmesartan-medoxomil.

* * * * *

DVV\DVV\ID-268358\WPC15869

10

15

20

25