

CAVELLER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad 00-092015-00008-0000  
-ec 2006-07-06 17 22 6 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tte 2 PATENTES  
Cve RGDC=OSTO

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E S D

Trámite 002

Evento 001

Actuación 444

Referencia

Expediente No 00 092 015

Solicitud de patente para PROCEDIMIENTO PARA LA

PREPARACION DE CLORHIDRATO DE EPINASTINA EN LA

MODIFICACION CRISTALINA DE ALTO PUNTO DE FUSION

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Fecha de Solicitud

1 de Diciembre de 2000

Solicitante

1 Yo Emilio FERRERO obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio número 3959 notificado por fijación en lista el 6 de Abril de 2006

2 Mediante el oficio número 3959 se puso en conocimiento del solicitante el Informe que contiene las siguientes observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente

2 1 Claridad de la solicitud

"Aparecen términos poco claros por ejemplo "hidrocloruro" y otros que pueden conllevar a subjetividad, por ejemplo "preferiblemente" "aproximadamente" "particularmente preferida" etc"

2.2 Novedad

"La anterioridad EP0035749 se relaciona con compuestos heterocíclicos dentro de los cuales está epinastina, que además menciona específicamente a la epinastina clorhidrato de alto punto de fusión es decir 275° a 280 tal como se encuentra en la presente solicitud"

2  
127

“La anterioridad EP0496306 trata sobre epinasina clorhidrato compuesto que es igual al de las reivindicaciones 9 y 10”

2 3 Nivel Inventivo

“Los documentos EP0496306 y EP 0035749 mencionan clorhidrato de epinasina por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia utilizarlo para preparar un medicamento El hecho de haberse obtenido mediante otro procedimiento que no aparece reportado en el estado de la técnica no significa que dicha sal sea nueva e inventiva”

3 Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 3959 de la manera siguiente

3 1 Claridad de la solicitud

Con el fin de superar la objeción por claridad y siguiendo la recomendación del Señor Examinador presento nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio donde los términos “preferiblemente” “aproximadamente”, han sido eliminados. Así mismo los rangos de temperatura y pH han sido claramente definidos

Por otro lado el término “hidrocloruro” se ha cambiado por clorhidrato tanto en la descripción como en las reivindicaciones

3.2 Novedad y Nivel Inventivo

Las reivindicaciones 9 y 10 objetadas por novedad y nivel inventivo han sido eliminadas del pliego reivindicatorio de tal manera que estas objeciones se deben tener por superadas

Teniendo en cuenta que de esta manera he atendido a cabalidad las objeciones planteadas por su Despacho a la presente solicitud de patente respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de protección de patente

**CAVELIER**  
ABOGADOS

- 4 1 Formulario de modificaciones
- 4 2 Recibo de pago por valor de \$95 000
- 4 3 Nuevo capítulo descriptivo y reindicatorio

Bogotá, 06 jul. 2008  
Señora Jefe,

  
EMILIO FERRERO  
T P A No. 31 929

  
COLO 10903-801-061-6  
COLO 13736 805 030 8  
JDF/JDF/ID-000517/W/PC10903  
Cns M-2006-00006629

128  


129  
130



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

2000-F03

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

1

SOLICITUD DE

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA  
GMBH & CO KG

Dirección Ingelheim am Rhein 55216  
República Federal de Alemania

Domicilio Ingelheim am Rhein 55216  
República Federal de Alemania

Lugar de Constitución República Federal de  
Alemania

Teléfono 546 09 70 Fax 547 31 70  
E-mail clientes@camyp.com

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre Emilio FERRERO

Dirección Carrera 4ª No 72-35

Teléfono 347 36 11 Fax 211 88 50

E-mail cavelier@cavelier.com

4

Número de expediente

00 092 015

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones y un nuevo capítulo

descriptivo Por lo tanto solicito que se realice el examen de patentabilidad sobre el nuevo

capítulo reivindicatorio

6

Comprobante de pago No 06-46,854 Fecha 20 de Junio de 2006

7

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95 000

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean  
personas jurídicas

8

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 018 de Usaquén T P A 31 829

Procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

#### Antecedentes de la invención

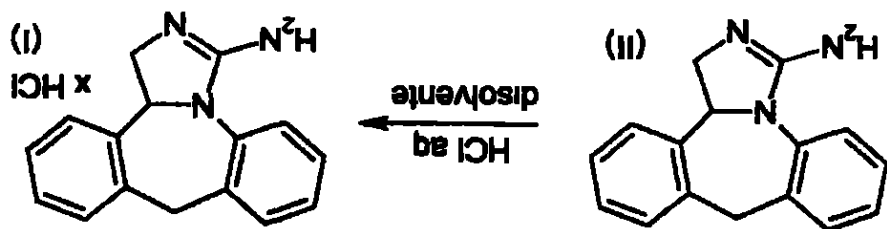
El compuesto epinasina (3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz-[c,f]imidazol[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de las 2-aminoimidazolinas y representa una sustancia terapéuticamente eficaz que se distingue, ante todo, por su efecto antiérgico y antihistamínérgico (documento EP 35749)

A partir del estado de la técnica son conocidos procedimientos para la preparación de clorhidrato de epinasina En el documento EP 35749, el clorhidrato de epinasina se obtiene por precipitación a partir de una solución metanólica con éter El documento DE 41 02 148 da a conocer la formación de clorhidrato de epinasina por reacción de la base de epinasina libre con HCl libre en dimetilformamida Los procedimientos para la preparación de clorhidrato de epinasina conocidos por el estado de la técnica, precedentemente mencionados, presentan no obstante inconvenientes Así, mediante los procedimientos mencionados, el clorhidrato de epinasina no siempre se puede preparar en forma pura o resulta en diferentes modificaciones cristalinas

A este respecto, es conocida una modificación que funde a aproximadamente 250° a 263°C (modificación cristalina de bajo punto de fusión), y otra que funde a aproximadamente 275-281°C (modificación cristalina de alto punto de fusión) Mediante el empleo de alcoholes, propuesto en el documento EP 35 749, en la precipitación de clorhidrato de epinasina se produce una pérdida de calidad por una descomposición paulatina del producto El producto contiene en el caso de este procedimiento, también de acuerdo con DSC (DSC = calorimetría

130  
451  
3

Es otra misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasstina que conduzca a la formación única de clorhidrato de epinasstina en la modificación cristalina de alto punto de



Esquema 1

(Esquema 1)

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasstina (fórmula I) (clorhidrato de 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenzo-[c,f]imidazol [1,5-a] azeptina) en la modificación cristalina de alto punto de fusión partiendo de base de epinasstina (II) según el

#### Descripción detallada de la invención

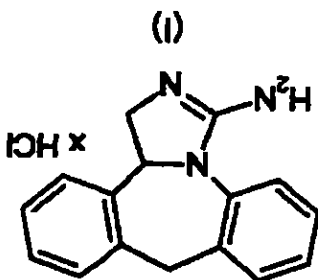
Los procedimientos conocidos por el estado de la técnica en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasstina Es misión de la presente invención poner a disposición un concepto, su presencia en un medicamento concepción, de modo que se ha de evitar, bajo cualquier último, la dimetilformamida se clasifica como dañina para la técnica, un gasto de energía indeseablemente elevado por colorea También requiere, para el secado a gran escala conduce a que el producto comience a fundirse en parte y que se del producto del procedimiento a elevadas temperaturas Esto elevado punto de fusión, en el secado sólo puede ser eliminado incluye la utilización de dimetilformamida que, en virtud de su epinasstina, dado a conocer por el documento DE 41 02 148, procedimiento para la preparación del clorhidrato de modificación cristalina de bajo punto de fusión El por barrido diferencial) hasta aproximadamente 5% de la

131  
K32  
2

132  
153  
x

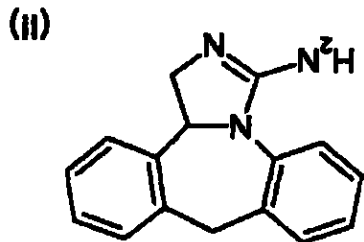
En relación con la utilización farmacéutica de clorhidrato de epinasina en unión con las prescripciones legales para el control de calidad de productos farmacéuticos es forzosamente necesario que medicamentos con contenido en clorhidrato de epinasina contengan este principio activo sólo en una única modificación cristalina

El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de clorhidrato de epinasina de la fórmula (I)



mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

una primera etapa, en la que base de epinasina de la fórmula (II)



se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH > 7, se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se precipita a partir de la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH > 6, y se seca

De acuerdo con la invención, se procede de manera

preferida como sigue En una caldera de reacción adecuadamente dimensionada se suspende base de epinaestina (II) en agua y se disuelve entre 20 y 90°C mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso a un valor del pH que no debería rebasar por abajo el valor de 7 En este caso, se ha de tener cuidado de ajustar con precisión el valor del pH en un valor ácido, de modo que la base de epinaestina (II) se disuelva en agua, pero el valor del pH permanezca siendo a pesar de ello lo suficientemente básico de modo que el clorhidrato de epinaestina (I) no precipite todavía El valor del pH de la solución se encuentra entre 7,5 y 9

El ácido clorhídrico se emplea en forma concentrada, entendiéndose bajo la expresión "forma concentrada" una solución acuosa a aproximadamente el 32% en peso

La solución, así obtenida, se extrae a continuación con el disolvente orgánico no miscible con agua Como disolventes se adecuan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, ésteres tales como, por ejemplo, éster etílico de ácido acético o éster butílico de ácido acético, ésteres tales como dimetil- o dietil-éter u otros disolventes orgánicos conocidos por el estado de la técnica para la extracción de fases acuosas

Se emplean ésteres orgánicos como acetato de butilo

La solución se extrae al menos una vez, varias veces con el disolvente orgánico Después de separar el disolvente orgánico, los restos remanentes del disolvente orgánico se eliminan de forma azeótropa en la fase acuosa por destilación Por lo tanto, como disolventes orgánicos para la extracción se utilizan aquellos que se puedan eliminar a partir de agua mediante destilación azeótropa

A la solución acuosa, así obtenida, se añade en caliente carbón activo que, después de algún tiempo, se separa por

133  
134  
8

Filtración la mezcla se agita a una temperatura de  $> 50^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$  durante algún tiempo

Después de la filtración, la solución transparente se enfría por debajo de  $50^{\circ}\text{C}$  y se ajusta un valor del pH de  $> 6$  con ácido clorhídrico, específicamente ácido clorhídrico concentrado. Se ajusta un valor del pH de 3 a 5. En este caso, la temperatura de la solución no debería rebasar por debajo los  $25^{\circ}\text{C}$  con el fin de evitar una prematura separación por cristalización del producto. La temperatura se mantiene entre  $30^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ . Tan pronto como se haya ajustado el valor del pH deseado, se deja enfriar cuidadosamente con agitación la solución, hasta aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$ . Después de algunos minutos, el producto (I) precipita de forma espontánea bajo desprendimiento de calor que debería ser captado mediante refrigeración.

Después de finalizada la cristalización, que eventualmente puede ser acelerada y/o completada mediante enfriamiento, la masa cristalina se separa por filtración y se lava con agua.

Para el lavado se emplea hielo/agua y continuación, se seca el producto.

El producto en el filtrado, todavía no precipitado y eventualmente todavía presente, se puede continuar precipitando según los métodos conocidos por el estado de la técnica. En el caso del producto obtenido por el procedimiento se trata, de acuerdo con los métodos de análisis habituales, de clorhidrato de epinaestina (I) puro en la modificación cristalina de mayor punto de fusión.

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se puede acceder a rendimientos del producto (I) en la modificación cristalina de mayor punto de fusión superiores a  $80\%$  del teórico.

Si la pureza del producto no corresponde a los requisitos deseados, se puede repetir el procedimiento. Eventualmente, se repiten las últimas etapas parciales.

134  
135  
1

La ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en que, respecto al procedimiento conocido por el estado de la técnica, la dimetilformamida es completamente reemplazada por agua. Con ello se mejora ventajosamente la calidad farmacéutica del producto (I), ya que, entre otros, el producto no contiene trazas residuales de dimetilformamida ni de sus productos de descomposición, y el producto se puede secar a temperaturas moderadas.

Ejemplo,

Base de epinaestina (124,5 g) se suspende en una cantidad definida de agua (390 ml) y, a una temperatura de 60°C, mediante la adición de ácido clorhídrico al 32% (aproximadamente 50 ml) se ajusta a pH 8. Después de la extracción durante dos veces de la solución acuosa con acetato de butilo a 60°C (150 ml y 75 ml) y de la separación de la fase orgánica, se separa por destilación a presión normal una cantidad parcial de agua, con el fin de eliminar de forma azeótropa el acetato de butilo restante. A continuación, se añade al residuo, a aproximadamente 90°C, carbón activo (LX-ultra, húmedo), se agita durante 30 minutos y acto seguido la solución del producto se filtra hasta quedar limpia, y el carbón separado por filtración se continúa lavando con aproximadamente 12,5 ml de agua. En la solución filtrada hasta quedar limpia se incorpora dosificadamente a 30-40°C ácido clorhídrico hasta pH 3,5-4,5 (aproximadamente 1 ml), se enfría hasta 20°C y se inocula con clorhidrato de epinaestina (con contenido en agua cristalina y húmedo). Al cabo de aproximadamente 5-10 min se ha formado, bajo un ligero aumento de la temperatura, una masa espesa de cristales.

Para la cristalización completa se continúa agitando todavía durante aproximadamente 30-45 min a 20°C, se enfría después durante 1-2 horas hasta 0-5°C, se agita todavía durante 30 min a 0-5°C, los cristales se filtran con succión y se continúa lavando con agua enfriada con hielo (aproximadamente 100 ml).

135  
26  
16

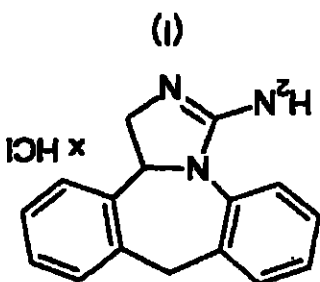
De acuerdo con el diagrama de DSC según la figura 1, en el caso del producto obtenido se trata de la modificación de alto punto de fusión de clorhidrato de epinasina deseado

El rendimiento asciende a 86,8% del teórico Mediante obtención de un rendimiento posterior, se puede aumentar hasta 90% del teórico

136  
~~137~~  
1

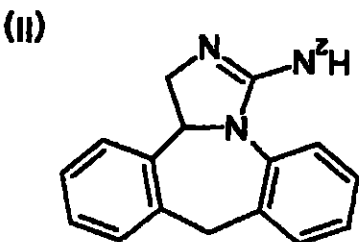
# REIVINDICACIONES

1 - Procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina de la fórmula (I)



mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

una primera etapa, en la que base de epinasina de la fórmula (II)



se suspende en agua Y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH > 7,

una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua Y, a continuación, se separa el agente de extracción Y

una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se ~~precipita~~ a partir de la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH < 6, Y se seca

2 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión de la base de epinasina de la fórmula

(II) se mezcla con el ácido clorhídrico en la primera etapa del procedimiento a una temperatura entre 20 y 90°C

3 - Procedimiento según la rehidratación 1 a 2, caracterizado porque el valor del pH durante la primera etapa del procedimiento se encuentra entre 7,5 y 9

4 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque en la segunda etapa del procedimiento se emplea un hidrocarburo halogenado, un éter o un éster, éster etílico de ácido acético o acetato de butilo

5 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente de extracción se elimina en la segunda etapa del procedimiento mediante separación por decantación y/o mediante destilación azeótropa

6 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque entre la segunda y la tercera etapas del procedimiento, la fase acuosa se purifica mediante carbón activo a una temperatura de 50°C y 100°C

7 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento se ajusta, mediante la adición del ácido clorhídrico, un valor del pH de 3 a 5

8 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento, el ácido clorhídrico se añade a una temperatura de 25°C a 50°C y a continuación, se deja entrar la fase acuosa

138  
554  
12

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

#### RESUMEN

139  
140  
141

070 10903-801-061-6

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No

RESPONSABLE

SOM NOVENA Y CINCO MIL PESOS

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA 12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES TOTAL 95,000 00 95,000 00

CANT REMITISTICO CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

CAVELIER ABOGADOS CONSIGNACION BANCO POPULAR 050-00110-6 55274902 20/06/2006 49,542,500 00

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA No PAGO FECHA PBO Vr PAGO

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
C.C. 00-082015-00008-0300  
-ec 2006 07-06 7 22 6 Jop 2020 NUEVACIONES  
Tia 2 PATENTES  
RECIBO DE CASH

RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 - 46,854  
JUNIO 20 DE 2006

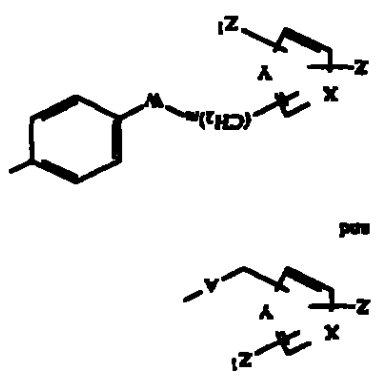
MIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

140  
141  
15



When the dotted line (---) represents a bond, where X, Y, Z and Z' are as defined above. When the dotted line (---) represents a bond, where X, Y, Z and Z' are as defined above. corresponding aldehyde by the two step sequence



The compounds of the formulas (I) and (II) of the present invention are readily prepared using conventional chemical processes. In the discussion which follows, the radical R is defined as follows

### DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENT INVENTION

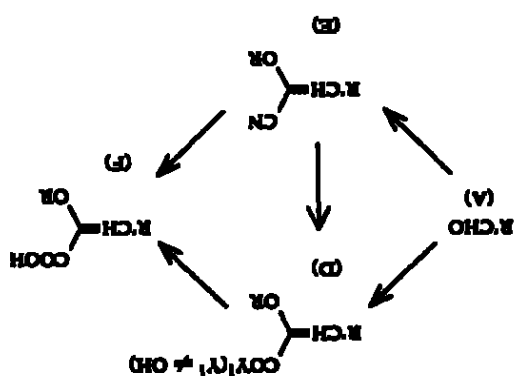
Also embraced by the present invention are pharmaceutical compositions for use in treating a hyperglycemic mammal or a hypercholesterolemic mammal which comprises a blood glucose lowering amount or a blood cholesterol lowering amount of a compound of formula (I) or (II), and a method of lowering blood cholesterol in a hypercholesterolemic mammal which comprises administering to said mammal a blood glucose lowering effective amount of a compound of formula (I) or (II), and a method of lowering blood cholesterol in a hypercholesterolemic mammal which comprises administering to said mammal a blood glucose lowering effective amount of a compound of formula (I) or (II).

The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" is intended to define but not limited to such salts as the sodium salt. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" is intended to define but not limited to such salts as the sodium salt. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" is intended to define but not limited to such salts as the sodium salt.

The first step of this sequence is accomplished by condensation of the aldehyde (A) with thioamide-4-one-2-thione (thioamide) in the presence of a secondary amine such as piperidine or pyrrolidine in a reaction inert solvent such as ethanol at a temperature in the range of about 40°-100° C., conveniently at the reflux temperature of the reaction.

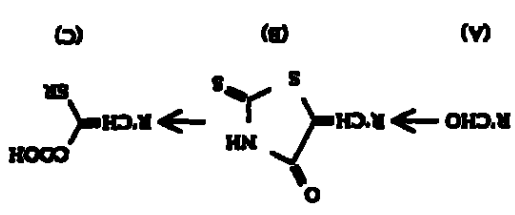
If the condensation product is an ester or an amide (D), it can, if desired, be conventionally hydrolyzed, preferably under aqueous basic conditions, to the acid. If the condensation product is a nitrile, it can be conventionally converted to ester, amide or acid, as desired. Specifically exemplified below is the conversion of nitrile to carboxamide, from which both of the expected (E) and (Z) isomers about the double bond are isolated. The compounds (C) and (F) are further converted to compounds in which Y' is other than hydroxy by conventional transformations according to which acids are converted to esters, amides and imides. Furthermore, the double bond in such compounds can be conventionally reduced to form compounds of the formulas (I) and (II) wherein the dotted line (---) represents no bond. For example, reduction of the double bond is

The condensation step is conveniently carried out by CH<sub>2</sub>=COR-CN or CH<sub>2</sub>=COR-COY' (in which Y' is other than OH), to the sodium salt by the action of NaH in a reaction inert solvent such as dimethylformamide, generally done at a temperature in the range of about 25°-60° C. and then adding the aldehyde and further reacting, generally at a somewhat higher temperature, e.g., 50°-100° C.



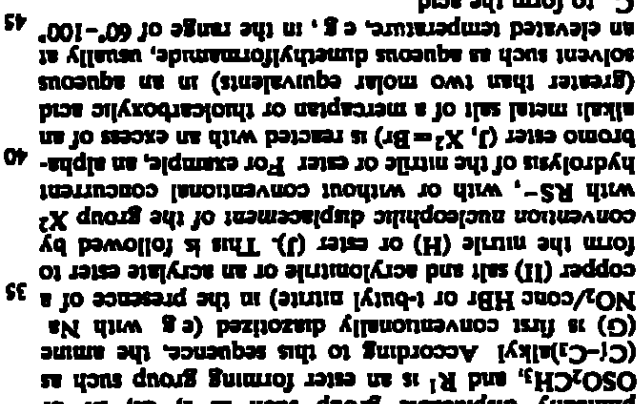
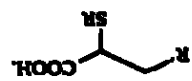
As used above and elsewhere herein, the expression "reaction inert solvent" refers to a solvent which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

When the dotted line (---) represents a bond, where X' is the compound of the formula (I) or (II) wherein X' is O are generally prepared by condensation of the above aldehyde (A) with a suitably substituted acetic acid derivative, for example,



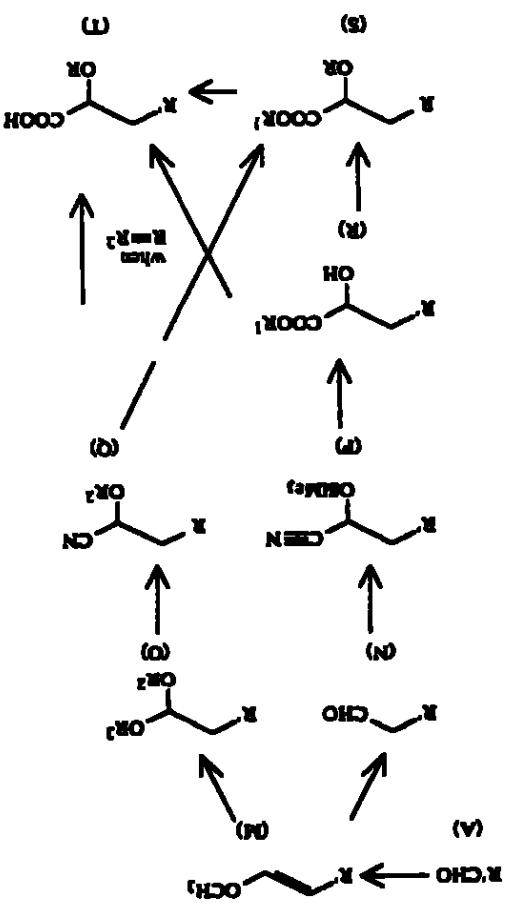
Handwritten notes: 142, 143

wherein R and Y<sup>1</sup> are as defined above, X<sup>2</sup> is nucleophilically displaceable group such as Cl, Br or

CC(C(=O)O)S

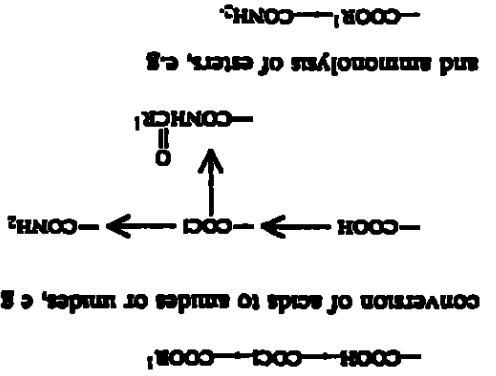
On the other hand the nitric or ester group is retained intact by reacting a compound (R) or (J) with a mercaptan or thiocarboxylic acid in the presence of a base such as  $K_2CO_3$  in an anhydrous reaction inert solvent such as dimethylformamide, generally at lower temperature, e.g. in the range of about  $15^{\circ}-45^{\circ}C$ . Prior to or after nucleophilic displacement, nitrile groups are converted to desired groups—COY' by conventional methods. For example, compounds wherein Y' is alkyl are obtained by combining the nitrile with dry HCl in an excess of the corresponding alcohol, a reaction usually carried out without additional solvent at a temperature in the range of about  $15^{\circ}-45^{\circ}C$ . Compounds of the formulas (I) and (II) wherein the dotted line (—) represents no bond and X' is O are generally prepared from the corresponding aldehyde according to the following reaction sequences

The enol ether (M) is conventionally formed from the aldehyde (A) via the Wittig reaction, using conditions as exemplified in specific examples below. In one further sequence, the enol ether is conventionally hydrolyzed with aqueous acid to form the aldehyde (N), which in turn is reacted with trimethylsilyl cyanide to form the O-trimethylsilylcyanhydride (P). The latter is conventionally reacted with an alcohol R'OH in the presence of anhydrous HCl to form the alpha-hydroxy ester (R). When R'O is an ester e.g. acetoxy, the hydroxyester (R) is readily converted to the ester by the action of the appropriate activated acid, e.g., an acid chloride or mixed anhydride in the presence of at least one equivalent of a tertiary amine, usually in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran conveniently at or near ambient temperature. When R'O is an ether e.g., ethoxy, the hydroxy ester (R) is reacted with NaH, under scrupulously anhydrous conditions in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, so as to irreversibly form the sodium salt. The latter is then coupled with a trimethylsilyl ester or halide in typical nucleophilic displacement conditions to form the ester (S). Alternatively, under hydrous conditions (with at least one molar equivalent of water present), the latter reaction yields the acid (T). In a second further sequence, the enol ether (M) is reacted under anhydrous conditions with an alcohol R'OH in the presence of a strong anhydrous acid (e.g. p-toluenesulfonic acid) to form the acetal (O). The CN group in the latter compound is conventionally converted to the



acid (I), e.g., by the action of NaOH in an aqueous solvent, or to the ester (S), e.g., by the action of dry HCl in an excess of an alcohol R'OH.

Many of the compounds of the present invention are alternatively or preferably prepared from preformed compounds having different values of R, X' and Y'. For example, sulfonides (X' = SO) are preferably formed from the corresponding sulfide (X' = S) by the action of substantially one molar equivalent of a peroxycid, conveniently m-chloroperoxybenzoic acid sulfonides (X' = SO<sub>2</sub>) are also obtained from the corresponding sulfide, but now generally with an excess (at least 2 molar equivalents) of the peracid. These oxidations are generally carried out in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature generally in the range of about 0°-40° C. Other transformations conveniently carried out to convert one preformed compound of the formula (I) or (II) to another such compound include esterification of acids, e.g.,



Various of these transformations are exemplified below. It will be readily understood by those skilled in the organic chemical art that in the compounds of the formula (I) and (II) in which the dotted line (—) represents no bond, the carbon atom bearing the X'R and COY' groups is asymmetric and so potentially resolvable into a pair of optically active isomers. Substitutes particularly well suited to such resolution are those carboxylic acids of the formulas (I) or (II) wherein Y' is OH, e.g., by combining the acid with an optically active amine, and separating the resulting pair of diastereomeric salts by fractional crystallization or by reacting the acid with an optically active alcohol or amine, and separating the resulting pair of diastereomeric esters or amides by chromatography or fractional crystallization, followed by hydrolysis of the separated isomers to yield the desired optically active acid. Such a resolution is exemplified below.

The pharmaceutically-acceptable cationic salts of the compounds of the present invention are readily prepared by reacting the acid forms with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzalkonium chloride, diethanolamine, piperazine and trimethylamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a different salt of the cation (sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate) employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired salt

one salt, precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent. The acid addition salts of the compounds of the present invention are readily prepared by reacting the base forms with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However when such salts as the sulfate, the hexamethosphate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

The amines (R'NH<sub>2</sub>) and aldehydes (R'CHO), when not commercially available or known in the prior art, are available by conventional synthetic methods, as exemplified below. For example the starting aldehydes are generally available as described in W089/08650, W089/8651 and W089/08652 (cited above), and in U.S. Pat. No. 4,725,610, while the amino compounds are most generally available by reduction of the corresponding nitro compounds, as described in that same U.S. Pat. No. 4,725,610.

The present compounds of the formulas (I) and (II) are readily adapted to clinical use as hypoglycemic or hypocholeraemic agents. The activity required for hypoglycemic effect in ob/ob or db/db mice by the following procedure

Five to eight week old C57BL/6J-ob/ob or C57BL/KJ-db/db mice (obtained from Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) were housed five per cage under standard animal care practices. After a one week acclimation period, the animals were weighed and 25 microliters of blood was collected via an ocular bleed prior to any treatment. The blood sample was immediately diluted 1:5 with saline containing 2.5 mg/ml sodium fluoride and 2% sodium heparin, and held on ice for five days with drug (5-50 mg/kg), a positive control for metabolite analysis. Animals were then dosed daily for five days with drug (5-50 mg/kg), a positive control (50 mg/kg) of cephalexin, U.S. Pat. No. 4,467,902, Soda et al., Chem. Pharm. Bull., vol. 32, pp. 4460-4465, 1984), or vehicle. All drugs were administered in a vehicle containing 0.25% w/v methylcellulose. On day 5, the animals were weighed again and bled (via the ocular route) for blood metabolite levels. The freshly collected samples were centrifuged for two minutes at 10,000×g at room temperature. The supernatant was analyzed for glucose, for example, by the ABA 200 Bichromatic Analyzer™, using the ABA 200 Bichromatic Analyzer™ reagent system (hexokinase method) using 20, 60 and 100 mg/dl standards. Plasma glucose was then calculated by the equation,

$$\text{Plasma glucose (mg/dl)} = \text{Sample value} \times 5 \times 1.67 = 8.35 \times \text{Sample value}$$

where 5 is the dilution factor and 1.67 is the plasma hematocrit adjustment (assuming the hematocrit is 40%). The A registered trademark of Abbott Laboratories, Diagnostic Division, 820 Mission Street, 50 Pasadena, Calif. 91030.

445  
144

145  
247



H U 0 0 0 2 2 3 0 7 4 B 1

(11) Lapszám  
223 074 B1

(51) Int. CL<sup>7</sup>  
C 07 D 405/12

HU



MAGYAR  
KÖZTARSASAG  
MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL

(19) Országkód

SZABADALMI  
LEÍRÁS

(21) A bejelentés tárgyszám: P 96 01378

(22) A bejelentés napja: 1996 05 22

(40) A közlési napja: 1998. 03. 30  
(45) A megadás megindulásának dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben 2004 03 01

(72) Feltalálók

dr. Hamarai Kálmán, 50%, Budapest (HU)  
Kallinyó Sohozyai Anna, 15%, Budapest (HU)  
dr. Trischler Ferenc, 15%, Budapest (HU)  
dr. Kereki István, 5%, Budapest (HU)  
Borza László, 4%, Budapest (HU)  
dr. Csibula László, 4%, Budapest (HU)  
Szabó László, 4%, Budapest (HU)  
Nemes András, 3%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmaz

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,  
Budapest (HU)

(54) Eljárás paroxetin-hidroklorid-nemhidrát  
előállítására paroxetinhidrokloridból

KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás paroxetin-hidroklorid-hem-  
hidrát előállítására paroxetinhidrokloridból olyan módon, hogy  
a paroxetinhidrát 1-3 részegységnyi alkohollal old-

ják, majd egy vízben oldott amm (melynek pk<sub>a</sub>-értéke  
≥4,5, illetve diszociációs állandója [K<sub>a</sub>] <3,2×10<sup>-9</sup>) hid-  
rokloridjával (melynek pk<sub>a</sub>-értéke ≤9,5) kezezik.

[illegible]



Química  
orgánica

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Versión en español de

Peter Riedler  
Universidad Técnica Federico Santa María  
Valparaíso Chile

Con la colaboración de

Gabriel Stadel B.

Universidad Nacional Autónoma de México

y de

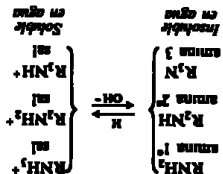
Felipe Campa García  
Universidad Autónoma de Barcelona

Robert Thornton Morrison  
Robert Neilson Boyd  
\*\*\*\*\*

New York University

FONDO EDUCATIVO INTERAMERICANO, S A

Bogotá • Caracas • México • Panamá • San Juan • Santiago • São Paulo

[illegible]

esta interconversión en sus sales y viceversa por lo que es apropiado estudiar sus propiedades

Los compuestos iónicos son compuestos de iones positivos y negativos. Los compuestos covalentes son compuestos de átomos de elementos no metálicos unidos por enlaces covalentes. Los compuestos metálicos son compuestos de metales unidos por enlaces metálicos. Los compuestos orgánicos son compuestos que contienen carbono.

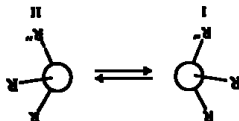
[illegible]

## 2.6 Estrategias del idióma

Hemos dedicado un tiempo considerable al estudio del arreglo espacial de átomos y grupos unidos a los átomos de carbono, es decir a la estereoquímica de este elemento. Dediquémonos ahora brevemente a la estereoquímica del nitrógeno.



El estudio de los grupos sociales y políticos en el mundo contemporáneo ha sido objeto de gran atención por parte de los investigadores. En este sentido, el presente trabajo tiene como objetivo principal analizar el papel de los grupos sociales y políticos en el mundo contemporáneo, así como su evolución y su influencia en la sociedad. Para ello, se han realizado una serie de entrevistas a expertos en la materia, así como se han consultado diversas fuentes de información. Los resultados de este estudio indican que los grupos sociales y políticos siguen siendo una fuerza importante en la sociedad, aunque su papel ha cambiado significativamente en los últimos años. En particular, se ha observado un aumento en la influencia de los grupos de presión y de los grupos de interés, así como una disminución en la influencia de los partidos políticos tradicionales. Estos cambios reflejan la creciente complejidad de la sociedad y la necesidad de nuevas formas de organización y acción colectiva.

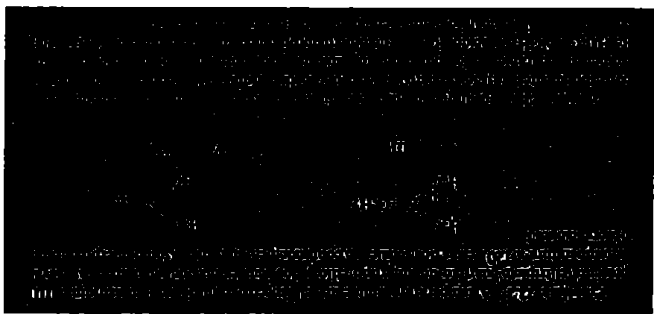


dependiendo exclusivamente (I y II) cada una de las curvas —sepa  
radamente— de la presencia actual de la óptica.

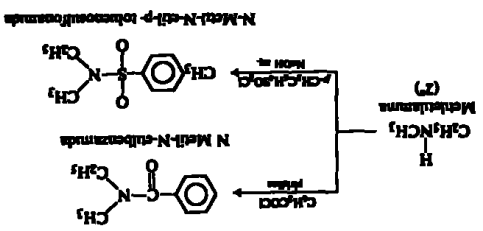
[illegible]

El contenido de la comunicación que el sujeto emite al interactuar con el mundo social, es el resultado de la actividad de los cuatro grupos alquilo. En estas, se emplean los cuatro niveles de la forma enunciativa, con lo que el mitólogo pasa a ser interactuador. Se establece, por lo tanto, una relación entre la actividad enunciativa y la actividad de los cuatro grupos alquilo, en las que el sujeto interactúa con el mundo social. En estas, se emplean los cuatro niveles de la forma enunciativa, con lo que el mitólogo pasa a ser interactuador. Se establece, por lo tanto, una relación entre la actividad enunciativa y la actividad de los cuatro grupos alquilo.

pieces de premier secours offertes par exemple, et jouent de nombreuses pièces



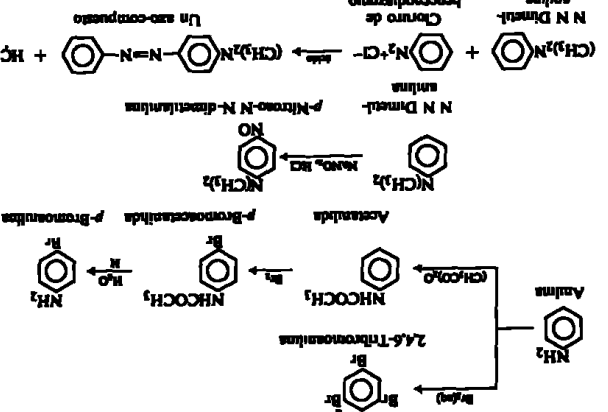




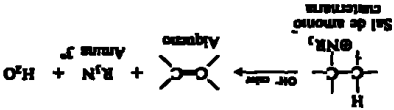
4. Substituir o texto de todos os parágrafos, exceto os 23.7, 23.10 e 23.17

Activador poderosamente y dirige a *ortho*-para en la substitución electrolítica aromática

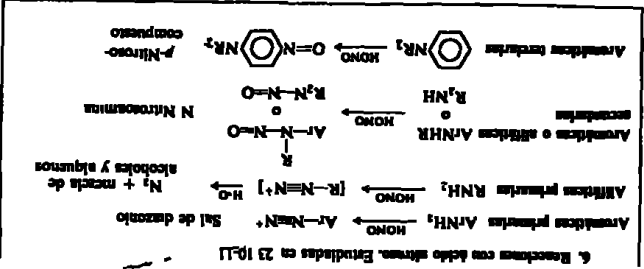
**ကဏ္ဍစုံအမျိုးအနွယ်**



5. **Exhibición de Programas de Redes construidas de acuerdo. Evaluada en 23.5**

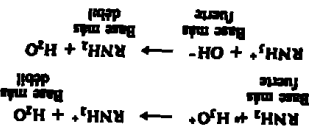


769 AMNIAE II REACTIONES



### 23.2 Disponibilidad de las empresas. Crecimiento de la actividad

Como en el caso del amoníaco, las aminas se convierten en sus sales con ácidos inorgánicos y se liberan de ellas por medio de los hidróxidos alcalinos. Por lo tanto, es igual que el amoníaco, las aminas son más básicas que el agua y menos que el ion hidróxido.



Consideramos conveniente comparar ácidos carboxílicos midiendo el grado de entrega de iones hidrógeno al agua. La constante de equilibrio para esta reacción se denominó constante de acidez,  $K_a$ . Es igualmente conveniente comparar la constante de aceptación de los iones bihidrógeno del agua. La constante de equilibrio para este proceso es llamada constante de basicidad,  $K_b$ .

$$K_2 = \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_2 + \text{RNH}]} =$$

(Se omitió la concentración del solvente el agua, tal como se hizo en la expresión para una constante de acidez.) Cada amina tiene su  $X_2$  característico cuanto mayor sea su valor tanto más fuerte es la base.

No debemos perder de vista el hecho de que en una solución acuosa la base principal es la *amiba* (o el aniónico, si se trata de una solución de este), no el ion hidróxido. La medición de  $[OH^-]$  es sencillamente un modo conveniente de comparación de partículas.

En la tabla 22, (cap. 22), podemos apreciar que las sumas múltiples de los tres tipos tienen todas  $K_2$  que fluctúan entre  $10^{-7} \pm 10^{-6}$  (0,0001) por lo que son casi insignificantes. En cambio, las sumas de los tres tipos tienen  $K_2$  que fluctúan entre  $10^{-7} \pm 10^{-6}$  (0,0001) por lo que son casi insignificantes. En cambio, las sumas de los tres tipos tienen  $K_2$  que fluctúan entre  $10^{-7} \pm 10^{-6}$  (0,0001) por lo que son casi insignificantes.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D C , 13 de octubre de 2006

Doctor  
EMILIO FERRERO  
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 00092015  
Trámite 002  
Evento 001  
Actuación 430  
Oficio 11895  
Folios 011

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

**Documentos estudiados**

Los textos estudiados fueron la descripción modificada (Folios 131 a 137), las reivindicaciones modificadas 1 a 8 (Folios 138 y 139), las cuales no representan una ampliación del objeto inicialmente presentado, y los argumentos del señor solicitante (folios 127 a 129)

La presente solicitud reivindica prioridad alemana Nº DE19958460 5 de 03 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 8, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

**Objeto de invención**

La presente solicitud se titula "Procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión" (ver folios 127 y 131)

El objeto de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinastina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

Según la descripción, el compuesto epinastina (3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz-[c,f]imidazo[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de las 2-aminoimidazolinas y representa una sustancia terapéuticamente eficaz que se distingue, ante todo, por su efecto antiálgico y antiinflamatorio. A partir del estado de la técnica son conocidos procedimientos para la preparación de clorhidrato de epinastina. En el documento EP 35749, el clorhidrato de epinastina se obtiene a partir de una solución metanólica con éter. El documento DE 4102148 da a conocer la formación de clorhidrato de epinastina por reacción de la base de epinastina libre con HCl libre en dimetilformamida. Mediante los procedimientos mencionados, el clorhidrato de epinastina no siempre se puede preparar en forma pura o resulta en diferentes modificaciones cristalinas a este respecto, es conocida una modificación que funde a aproximadamente 250° a 263°C y otra que funde a aproximadamente 275°-281°C

Mediante el empleo de alcoholes, propuesto en el documento EP 35749, en la precipitación de clorhidrato de epinasina se produce una pérdida de calidad por una descomposición paulatina del producto. El procedimiento para la preparación del clorhidrato de epinasina, dado a conocer por el documento DE 4102148, incluye la utilización de dimetilformamida que, en virtud de su elevado punto de fusión, en el secado solo puede ser eliminado del producto del procedimiento a elevadas temperaturas. Esto conduce a que el producto comience a fundirse en parte y que se

colorea

De acuerdo con la presente solicitud, se pone a disposición un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina en el que se eviten los inconvenientes que se manifestaban en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina I (ver folio 138) mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

- una primera etapa, en la que base de epinasina de la fórmula II (folio 138) se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del  $\text{pH} > 7$ ,

- Una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y
- Una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula I se precipita a partir de la solución acuosa a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del  $\text{pH} < 6$ , y se seca

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/55, 31/4188

## Determinación del estado de la técnica

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

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de patente anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 3-12-1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma

Se encontró como antecedentes (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud

| Nº | Documento  | Título                                                                              | Fecha de<br>Publicación     |
|----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1  | EP 0035749 | Heterocyclische Verbindungen,<br>ihre Herstellung und Verwendung                    | 16 de septiembre<br>de 1981 |
| 2  | US 5306726 | 3-aryl-2-hydroxypropionic acid<br>derivatives and analogs as<br>Hypoglycemic agents | 26 de abril de<br>1994      |
| 3  | HU 223074  | Ejército paroxetlin-hidrokond-<br>hemihidrat eibálifitáára<br>paroxetlinbázisból    | 30 de marzo<br>de 1998      |
| 4  | Libro 1    | Química Orgánica                                                                    | 1976                        |

### Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

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

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

### Evaluación de Nivel Inventivo

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

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

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina I (ver folio 138) mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

- una primera etapa, en la que base de epinasina de la fórmula II (folio 138) se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH > 7,

-Una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y

- Una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula I se precipita a partir de la solución acuosa a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH < 6, y se seca

154  
155

La antenonad EP0035749 (folios 117 a 118), se relaciona con compuestos heterocíclicos, dentro de los cuales está epinasina, que además menciona específicamente a la epinasina clorhidrato de alto punto de fusión, es decir, 275° a 280°C (ver folio 118), tal como el compuesto que se obtiene mediante el procedimiento de la presente solicitud

El documento US 5306726 (folios 142 a 145) menciona la preparación de sales de clorhidrato de derivados de ácido de 3-(fenil, croman-2-il, benzo-furan-5-il o benzo-xazo-5-il)-2-(hidroxilo o mercapto) propiónico donde se agrega un equivalente molar de HCl al compuesto y un exceso de ácido, también se emplea un solvente para ayudar a precipitar la sal

El documento HU 223074 (folios 146 a 148) menciona la preparación de clorhidrato de paroxetina hemihidrato que comprende la disolución de paroxetina en alcohol de 1 a 3 carbonos y ajustando el pH a >7 en una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl)

El libro "Química Orgánica" (folios 149 a 152) menciona conceptos básicos de reacciones de compuestos con grupo amino (la paroxetina tiene grupo amino,  $\text{NH}_2$ ), entre las que se encuentran la obtención de sales de clorhidrato por reacción con HCl acuoso en solución. También se revela allí que un compuesto orgánico insoluble en agua (como es el caso de paroxetina) que se disuelve en HCl acuoso debe ser de carácter básico (que es lo que sucede en la actual solicitud, cuando se dice que el pH es >7)

Los documentos D1-D4 ó D2-D3 ó D1-D2 ó D3-D4 le sugieren a una persona medianamente versada en la materia el objeto de la presente solicitud

Las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial respecto al arte anterior, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que el procedimiento reivindicado resulta obvio para una persona versada en la materia

El problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un procedimiento para la preparación de clorhidrato de epinasina en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, se resuelve mediante los conocimientos generales de preparación de aminas de por ejemplo el libro "Química Orgánica" junto con los documentos citados que mencionan la preparación de clorhidratos, de igual modo, a lo largo de la solicitud no hay una comparación formal con respecto al arte anterior, es decir, donde se involucran datos y/o ensayos donde se pueda apreciar que el proceso de la presente solicitud sí presenta las ventajas que se mencionan en la descripción

El resultado obtenido es decir el procedimiento de preparación de clorhidrato de epinasina, no es inesperado

No parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el procedimiento propuesto en la actual solicitud, puesto que es común obtener clorhidratos de compuestos de carácter básico sometiéndolo al compuesto base a HCl acuoso, hacer una extracción con un solvente no miscible con el agua y hacer la respectiva precipitación agregando más HCl de manera que disminuya el pH a la escala de acidez y pueda lograrse obtener el clorhidrato en forma sólida para después someterlo a un proceso de secado, así que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica

Evaluación de la Aplicación Industrial

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la refende a cualquier actividad productiva incluidos los servicios"

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

| Nº | Documento  | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|------------|----------------------------|----------------------|
| 1  | EP 0035749 | 1 a 8                      | Nivel inventivo      |
| 2  | US 5306726 | 1 a 8                      | Nivel inventivo      |
| 3  | HU 223074  | 1 a 8                      | Nivel inventivo      |
| 4  | Libro      | 1 a 8                      | Nivel inventivo      |

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha **19 OCT. 2006**

|                             |                                        |                                  |
|-----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>Nº 1650 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código Nº 202005 | EXAMINADOR JURÍDICO<br>Código Nº |
|-----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|

1910-05

