



No. 01-000287- -00012-0000

Fecha 2007-08-28 16:39:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 44 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 01.000.287

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS ANTIBIOTICOS
DE AZALIDA".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

RESPUESTA AL OFICIO No. 4577 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 123, DE FECHA 19 DE ABRIL DE 2007.

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado junto con mi memorial del 03-10-2006 en respuesta al primer examen de fondo. El Capítulo Reivindicatorio Modificado se modificó por **eliminación de la antigua Reivindicación 20**. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Valga anotar que la anterior modificación cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección

INVESTIGACIONES Y DESARROLLOS
DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO

1

Resolución No. 01/1964
Solicitud de Patente de Invención titulada "COMPOSITOS ALUMINICOS DE ALUMINA"
Presentada por: INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES Y DESARROLLOS

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
MINISTERIO DEL PODER JUDICIAL
Tribunal de lo Contencioso Administrativo

En el caso de la presente, el demandado, INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES Y DESARROLLOS, ha solicitado la declaración de nulidad de la resolución No. 01/1964, por violación de los arts. 10 y 11 de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

1. En primer lugar, cabe señalar que el demandado, al haber solicitado la declaración de nulidad de la resolución No. 01/1964, ha incurrido en mora, de acuerdo con lo establecido en el art. 10 de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

Por lo tanto, el Tribunal declara la nulidad de la resolución No. 01/1964, por violación de los arts. 10 y 11 de la Ley Orgánica de Procedimientos Administrativos.

278 218

correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial; por el contrario, ésta corresponde a una franca limitación de la materia reivindicada anteriormente.

2. a- El Examinador argumenta que dado que la presente invención soluciona el problema persistente del arte previo relacionado con la disminución de la actividad farmacológica de las composiciones convencionales, los resultados experimentales deberían reflejar los avances alcanzados en este respecto. Adicionalmente, el Examinador anota que en la descripción de la invención sólo se incluyen resultados relacionados con la estabilidad, sin hacer referencia a las composiciones convencionales que constituyen el marco de referencia para cuantificar la estabilidad; por el contrario, los datos sólo hacen referencia al porcentaje de isómeros intactos al interior de los viales.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el objetivo de la presente invención es el de proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla en equilibrio y estables de isómeros de un compuesto antibiótico de azalida. Esto es, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: i) aproximadamente 90%±4% de isómero I y aproximadamente 10%±4% de isómero II; ii) agua; y iii) uno o más ácidos en una cantidad de aproximadamente 0.2mmol a aproximadamente 1.0mmol por mL.

Es importante resaltar que los isómeros I y II se forman por reacciones de translactonización de este tipo de compuestos, siendo ambas especies farmacológicamente activas. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud han descubierto sorpresivamente que las composiciones que contienen los isómeros I y II en una proporción de 90%±4% y 10%±4% respectivamente, pueden obtenerse fácil y consistentemente, independientemente de las proporciones iniciales de isómeros al momento de fabricar la formulación, constituyendo así una mezcla en equilibrio y estable de dichos isómeros. Las composiciones farmacéuticas que contienen dicha mezcla de isómeros en equilibrio pueden fabricarse de manera consistente, reproducible y proporcionan un estándar para estudios farmacológicos y farmacotécnicos y su uso terapéutico. Las composiciones que contienen la mezcla en equilibrio de isómeros de azalida de la presente invención son altamente deseables en la industria farmacéutica, ya que éstas resultan particularmente útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas o protozoarias en mamíferos, puesto que preservan la integridad estructural de los isómeros I y II en solución, retardando la hidrólisis y formación de productos secundarios. Es más, las composiciones equilibradas de la presente invención también resultan útiles como intermediarios en la formulación de composiciones equilibradas estabilizadas.

1992

El presente informe tiene como objeto la presentación de los resultados de la investigación realizada en el marco del proyecto de investigación sobre la situación de la industria textil en el país.

El presente informe tiene como objeto la presentación de los resultados de la investigación realizada en el marco del proyecto de investigación sobre la situación de la industria textil en el país.

El presente informe tiene como objeto la presentación de los resultados de la investigación realizada en el marco del proyecto de investigación sobre la situación de la industria textil en el país.

El presente informe tiene como objeto la presentación de los resultados de la investigación realizada en el marco del proyecto de investigación sobre la situación de la industria textil en el país.

27/9

3/20

Las composiciones del estado de la técnica anteriores a la presente invención eran particularmente problemáticas, puesto que los compuestos azalida sufren isomerización en solución; esto es, la proporción de isómeros contenidos en las composiciones del estado de la técnica cambiaba con el tiempo. Adicionalmente, el anillo de lactona en los compuestos azalida es fácilmente hidrolizable, especialmente en condiciones ácidas, reduciendo significativamente la potencia de la composición antibiótica. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones que superan los anteriores inconvenientes, mediante la formulación de composiciones con estabilidad mejorada.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la presente solicitud contiene abundantes resultados experimentales que ilustran el efecto del pH, la temperatura, el tipo y concentración del ácido usado y la concentración de los isómeros en equilibrio. Estos datos allí consignados indican claramente que incluso bajo una amplia variedad de condiciones, el equilibrio de los isómeros de azalida resulta consiste en la obtención de mezcla con una proporción de 90%±4% de isomero I y 10%±4% de isomero II. Los datos también enseñan las condiciones más favorables para obtener los tiempos de equilibrio más cortos, ya que en ciertos casos, tiempos de equilibrio prolongados conllevan a mayores concentraciones de impurezas. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede reconocer fácilmente que la presente invención logró determinar que las condiciones de equilibrio óptimas para la formulación de antibióticos azalida, son aquellas que permiten tiempos de equilibrio cortos, formando mezclas equilibradas en 1-3 horas, por ejemplo.

Adicionalmente, los resultados proporcionados en la presente solicitud demuestran claramente que composiciones sin co-solvente son significativamente menos estables que las composiciones que incluyen un co-solvente en cantidades desde 250 hasta 400mg/mL. Aún más, la estabilidad es dependiente del pH y el tipo y calidad del ácido utilizado (bajas concentraciones de ácido muestran estabilidad aumentada durante almacenamiento). Así entonces, la presente invención proporciona composiciones en las que luego de almacenarse por 12 semanas a 50°C, la mezcla equilibrada que contiene al menos 50% de propilenglicol y con un pH de 5.2 a 5.5, aún conserva más del 93% de la concentración inicial de la mezcla de isómeros equilibrada. De hecho, la presente invención encontró que cuando no se usa co-solvente o se usan bajas cantidades de co-solvente, se encuentra la mayor cantidad de impurezas en las composiciones. En consecuencia, la presente invención determinó que la presencia de un co-solvente limita la cantidad de impurezas de manera sorpresiva e inesperada (los mayores niveles de impurezas se encontraron luego de 12 semanas en composiciones que tienen menos de 40% de co-solvente y un pH de menos de 5.0). El hecho es que simplemente no hay nada en el estado de la técnica que

La Comisión de la Verdad y la Comisión de la Paz, en sus respectivos informes, han señalado que la violencia política en Colombia ha sido un fenómeno complejo y multifacético, que ha afectado a una gran parte de la población. La Comisión de la Verdad ha documentado miles de casos de violencia política, incluyendo asesinatos, desapariciones y desplazamientos forzados. La Comisión de la Paz ha trabajado en la reconciliación y la construcción de la paz, promoviendo el diálogo y la cooperación entre las diferentes partes involucradas. Ambos organismos han enfatizado la importancia de la justicia y la reparación para lograr una paz duradera en Colombia.

El presente informe tiene por objeto dar a conocer el estado de la explotación de los recursos pesqueros en la zona de estudio, así como las medidas que se han tomado para su conservación y fomento. El informe está dividido en tres partes: la primera describe la zona de estudio y los recursos pesqueros que en ella existen; la segunda describe el estado de la explotación de dichos recursos; y la tercera describe las medidas que se han tomado para su conservación y fomento.

[illegible]

280

hubiese motivado a la persona versada en el arte, sin la necesidad de probar innumerables combinaciones de variables, a proporcionar la formulación específica reclamada.

En conclusión, subrayo que las características mejoradas de la presente invención se relacionan con el desarrollo de composiciones estabilizadas que comprenden una mezcla de isómeros de azalida en equilibrio, en conjunción con la determinación experimental de las condiciones más favorables para alcanzar los resultados reportados.

Me permito anotar que el requerimiento repetido del Examinador de datos que enseñen las propiedades farmacológicas de las composiciones reivindicadas es a todas luces inapropiado, ya que no existe fundamento legal alguno que permita sostener que el análisis de patentabilidad de las invenciones farmacéuticas deba realizarse solamente sobre la base de datos biológicos y/o farmacológicos. Por el contrario, la solución técnica que brinda éste invento son composiciones farmacéuticas estables que comprenden una mezcla equilibrada de isómeros de antibióticos azalida de Fórmulas I y II. Estas ventajas no tienen nada que ver con los efectos biológicos de las composiciones y por consiguiente no se pueden medir con un criterio de ventajas farmacológicas, si no desde una perspectiva de formulación y estabilidad, aspectos igualmente críticos para un producto farmacéutico.

Ventaja Técnica

3. De otra parte, de acuerdo con la interpretación que el Manual Andino de Patentes expone sobre los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486, es evidente que la presente invención cumple a cabalidad con los requerimientos impuestos por dicha norma; por ejemplo : i) la divulgación de la invención se realiza en términos que permiten la comprensión del problema técnico y la solución aportada por la invención; ii) el significado y alcance de las palabras en las reivindicaciones es el que normalmente se les da en el área técnica y es claro para la persona versada en la materia; iii) no existen inconsistencias entre las reivindicaciones y la descripción; y iv) las reivindicaciones son concisas de tal manera que permiten determinar su alcance.¹ Por lo tanto, resulta a todas luces indebido que el Examinador argumente en contra de la claridad con base en que los avances de la presente invención podrían reconocerse solamente en la media que se presenten resultados experimentales de la actividad farmacológica, pues este no es un requerimiento contemplado por la legislación. De otra parte, la presente invención documenta mediante resultados experimentales el efecto técnico involucrado en el concepto inventivo reclamado, correspondiente a la estabilización de formulaciones de isómeros de azalida en equilibrio.

4. a- El Examinador argumenta que los siguientes documentos afectarían el nivel inventivo de la presente invención:

¹ Manual Andino de Patentes, ISBN 9978-43-855-6, 2004. Secciones 3.2 y 4.6.

042

...the ... of the ...

The ... of the ...

...the ... of the ...

...the ... of the ...

...the ... of the ...

28/15
16

No.	Documento	Fecha
D1	WO 98/56802	17-12-1998
D2	Djokic S ET AL. "Erythromycin series. Part 11. Ring expansion of erythromycin a oxime by the Beckmann rearrangement" J. of the chem. Soc. No. 11, 1986. p 1881-1890.	1986
D3	WO 98/56801	17-12-1998

b- i) El Examinador establece que el compuesto reclamado en la Reivindicación 20 corresponde a un análogo estructural de los compuestos revelados por D1 y D2, por lo que carecerían de nivel inventivo.

ii) Puesto que la Reivindicación 20 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero superada la objeción.

c- i) El Examinador adicionalmente argumenta que el documento D3 enseña que en la formulación de macrólidos análogos a los utilizados en la presente solicitud se utilizan comúnmente soluciones buffer con un pH de 8 y un diluyente líquido que garantice la isotonicidad (soluciones acuosas de propilenglicol). Por lo tanto, el Examinador concluye que el concepto inventivo de la presente solicitud, correspondiente a formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmulas I y II en agua y uno o más ácidos, había sido previamente enseñado por D3, por lo que carecería de nivel inventivo. El Examinador explica que la anterioridad D3 ya enseñaba el camino para formular sistemas líquidos para análogos estructurales de los compuestos incluidos en las composiciones de la presente invención, que comprendieran solamente agua y ácido, lo que no permite la isomerización y admite conservar uno solo de los dos isómeros posibles o una proporción fija de ellas.

ii) Respetuosamente llamo la atención del Examinador al hecho que el documento D3 solamente contiene alusiones generales respecto de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos del tipo macrólido. De hecho, la materia de D3 se centra en la divulgación de compuestos generales de esta categoría.

Nada en D3 enseña o siquiera sugiere el desarrollo de composiciones estabilizadas que comprendan una mezcla de isómeros de azalida en la proporción específica propuesta en la

[illegible][illegible]

12. La información de los datos de los registros de la información

[illegible]

1. El presente documento es una copia de los documentos de la Oficina de la Procuraduría General de la Nación, que se encuentran en el expediente de la causa de amparo de la libertad de la señora María del Carmen Rodríguez, y que se encuentran en el expediente de la causa de amparo de la libertad de la señora María del Carmen Rodríguez.

1. The first step in the process of the investigation is the identification of the problem. This is done by the investigator who is assigned to the case. The investigator will then conduct a thorough search of the records and other sources of information to determine the facts of the case. This is followed by the analysis of the information and the formulation of a hypothesis. The investigator will then conduct a series of tests to determine the validity of the hypothesis. Finally, the investigator will draw conclusions from the results of the tests and report the findings to the appropriate authorities.

282 6 282

presente invención. De hecho, D3 ni siquiera menciona las desventajas de estabilidad relacionadas con la duración de las composiciones de macrólidos azalida durante su almacenamiento. Siguiendo las orientaciones de D3, una persona medianamente versada en la materia no hubiera encontrado motivación alguna para si quiera intentar estabilizar composiciones de estos compuestos que francamente tienden a la isomerización y obtener la mezcla de isómeros en la proporción que esta invención establece.

Adicionalmente, los datos experimentales proporcionados en el Capítulo Descriptivo demuestran la estabilidad ventajosa de las composiciones de la presente invención y resultan representativos para ilustrar el efecto técnico logrado, correspondiente a la obtención de una mezcla con una proporción de 90%±4% de isomero I y 10%±4% de isomero II que resultan particularmente estables al almacenamiento, resistiendo incluso condiciones de 50°C por 12 semanas, conservando más del 93% de la concentración inicial de la mezcla de isómeros equilibrada, lo que en ningún momento es si quiera sugerido en D3.

Es importante recordar que en el análisis del nivel inventivo es deber del Examinador determinar el estado de la técnica más cercano y establecer cómo dicho(s) antecedentes resuelven el mismo problema y compartan el mayor número de características técnicas, evaluando de qué manera el arte previo sugiere al técnico medio la posibilidad de llegar a la solución propuesta.² Es decir, el Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica.³ En el presente caso es claro que D3 en ningún momento brinda enseñanzas o sugerencias que indiquen a una persona medianamente versada en la materia que las composiciones que contienen los isómeros I y II en una proporción de 90%±4% y 10%±4% respectivamente, pueden obtenerse fácilmente, independientemente de las proporciones iniciales de isómeros de azalida al momento de fabricar la formulación, constituyendo así una mezcla en equilibrio de dichos isómeros que preserva en el tiempo la integridad estructural de los isómeros I y II en solución, retardando la hidrólisis y formación de productos secundarios, superando el problema persistente en la técnica de la isomerización en solución de los compuestos tipo azalida. Adicionalmente, D3 no brinda indicación alguna sobre la determinación de las condiciones de equilibrio óptimas para la formulación de antibióticos azalida, que permita tiempos de equilibrio cortos (1-3 horas), con el fin de lograr disminuir los niveles de impurezas en la formulación. Por último, D3 en ningún momento enseña que composiciones sin co-solvente son significativamente menos estables que las composiciones que incluyen un co-colvente. Así entonces, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido derivar de manera evidente a partir de la información contenida en D3 que las composiciones de la presente invención luego de almacenarse 12

² Manual Andino de Patentes, ISBN 9978-43-855-6, 2004. Sección 13.2-g).

³ Manual Andino de Patentes, ISBN 9978-43-855-6, 2004. Sección 10.1.

La presente informacion es de tipo confidencial y debe ser manejada como tal. Toda persona que tenga acceso a esta informacion debe mantenerla en secreto y no divulgarla a terceros. La informacion contenida en este documento es de uso interno y no debe ser utilizada para fines ajenos a los que fueron destinados.

La informacion contenida en este documento es de tipo confidencial y debe ser manejada como tal. Toda persona que tenga acceso a esta informacion debe mantenerla en secreto y no divulgarla a terceros. La informacion contenida en este documento es de uso interno y no debe ser utilizada para fines ajenos a los que fueron destinados.

La informacion contenida en este documento es de tipo confidencial y debe ser manejada como tal. Toda persona que tenga acceso a esta informacion debe mantenerla en secreto y no divulgarla a terceros. La informacion contenida en este documento es de uso interno y no debe ser utilizada para fines ajenos a los que fueron destinados.

283 7
MB

semanas a 50°C que contiene al menos 50% de propilenglicol y con un pH de 5.2 a 5.5, aún conservaría más del 93% de la concentración inicial de la mezcla de isómeros equilibrada.

5. Para terminar, deseo poner bajo su conocimiento el hecho que en relación con la invención de la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente en las siguientes jurisdicciones:

País	No. Solicitud	Número de Patente	Fecha de Concesión
Argentina	P030101210	AR039387B2	12-12-2006
	P010100319		
Australia	779748	779748	09-06-2005
EPO	979850.5	1.250.343	25-06-2003
Japón	2001-561016	3893059	15-12-2006
México	PA/A/2002/007305	227494	28-05-2005
Nueva Zelanda	518665	518665	09-06-2005
Philipinas	1-2001-00159	1-2001-00159	30-06-2006
Sur África	2002/5958	2002/5958	26-11-2003
U.S.A.	09/768708	6514945	04-02-2003
	10/194718	6667393	25-12-2003

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la

⁴ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

284 3

jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 0559 han sido resueltas, en particular respecto de la claridad y el nivel inventivo de la invención reivindicada, y por consiguiente solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la patente solicitada.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

1. The purpose of this document is to provide information regarding the status of the project and the progress of the work.

2. The project is currently in the planning stage and the following information is being provided for your information.

3. The project is being managed by the following personnel and the following information is being provided for your information.

4. The project is being managed by the following personnel and the following information is being provided for your information.

5. The project is being managed by the following personnel and the following information is being provided for your information.

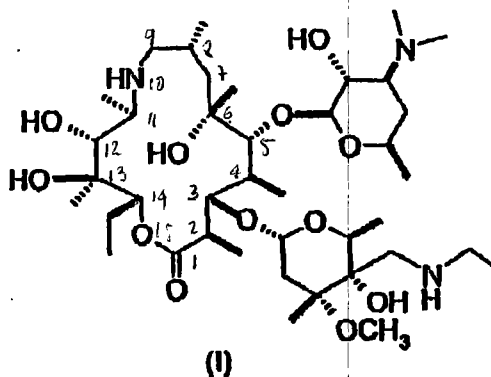
6. The project is being managed by the following personnel and the following information is being provided for your information.

7. The project is being managed by the following personnel and the following information is being provided for your information.

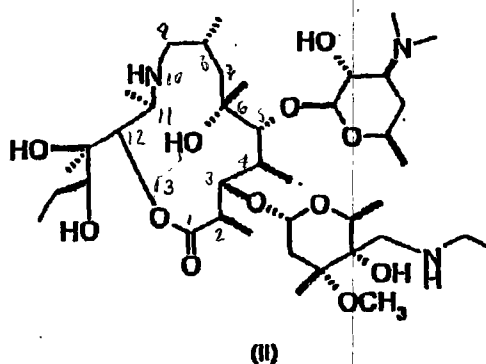
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(segundo examen de fondo)

286 10
26

- ① - Una composición que comprende:
(a) el compuesto de fórmula I:



y el compuesto de fórmula II:



- 5 en una proporción desde aproximadamente 90% $\pm$ 4% a aproximadamente 10% $\pm$ 4%, respectivamente;
(b) agua; y
(c) uno o más ácidos presentes a una concentración total desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0 mmol por
10 ml de la composición.
- ② - Un método para obtener la composición de la reivindicación 1, que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C una mezcla que comprende:
- 15 (a) el compuesto de fórmula (I),
(b) agua; y
(c) uno o más ácidos presentes en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0 mmol por ml de la mezcla;

20

10. DE LA REACCION:

Se obtiene un compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ y se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

(a) ANÁLISIS:

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

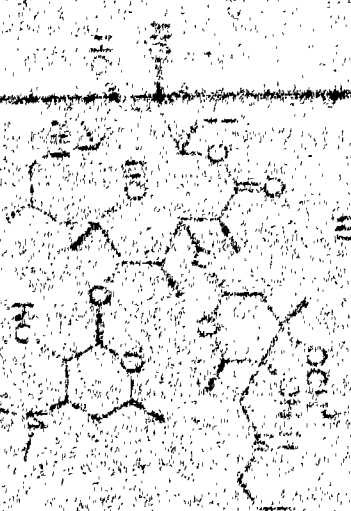
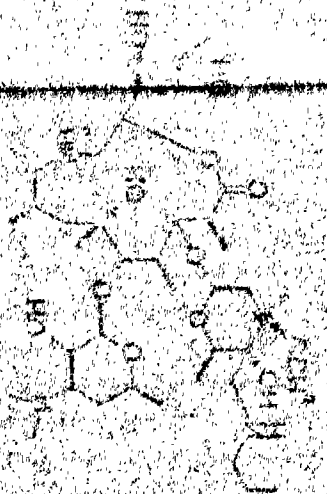
El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

(b) ANÁLISIS:

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.



El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

CONCLUSIÓN: El compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_4$ se trata de un diéster de un ácido dicarboxílico y un alcohol.

287 11/01

5

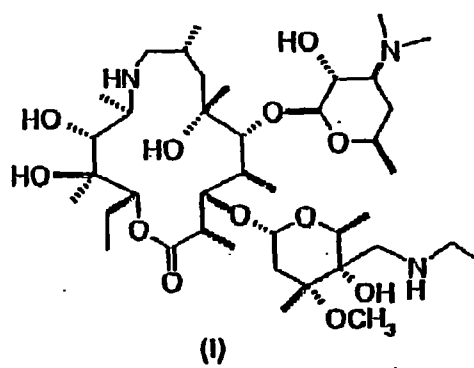
y el pH de la mezcla varía desde aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0.

10

③ - Una composición que comprende:

(a) una primera mezcla de:

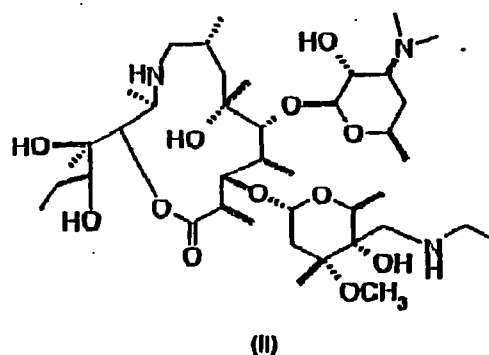
(i) el compuesto de fórmula (I):



15

20

y el compuesto de fórmula (II):



25

30

en una proporción desde aproximadamente 90% $\pm$ 4% a aproximadamente 10% $\pm$ 4%, respectivamente;

(ii) agua; y

(iii) uno o más ácidos presentes a una concentración total desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0

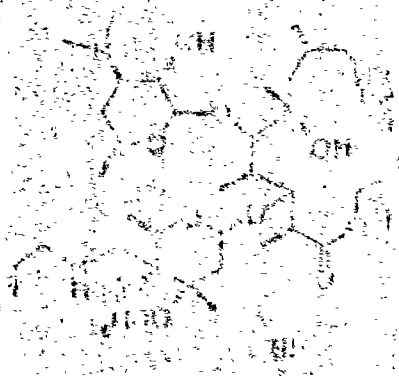
35

287

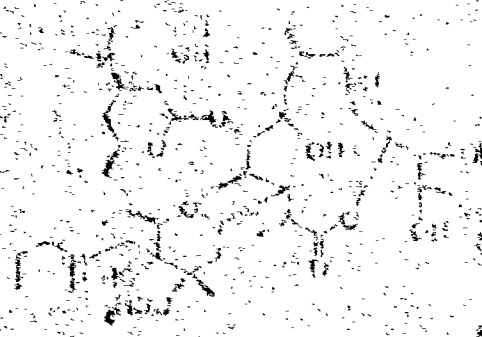
Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914
Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914
Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914



Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914



(10)

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914
Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914
Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

Y. 101 of 12-14-1914, 12-14-1914, 12-14-1914

288

12
200

mmol por ml de la primera mezcla; y

(b) uno o más codisolventes miscibles en agua presentes en una cantidad desde aproximadamente 250 a aproximadamente 750 mg por ml de la composición.

- 5 (4) - La composición de la reivindicación 3, en la cual dichos uno o más ácidos se seleccionan del grupo formado por ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido cítrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido D- y L-láctico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido D- y L-tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido canforsulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido málico, ácido mícico, ácido nítrico, ácido naftalensulfónico, ácido palmítico, ácido D-glucárico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido cólico, ácido etanosulfónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido lactobiónico, ácido lisínico, ácido mandélico, ácido napadisílico, ácido nicotínico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido sulfosalicílico, ácido triptofánico y sus mezclas.

- 25 (5) - La composición de la reivindicación 4, en la cual dicho uno o más ácidos es el ácido cítrico.

(6) - La composición de la reivindicación 5, en la cual el ácido cítrico está presente en una cantidad desde aproximadamente 0,02 mmol a aproximadamente 0,3 mmol por ml de la composición.

- 30 (7) - La composición de la reivindicación 4, en el cual dichos uno o más ácidos son el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

- (8) - La composición de la reivindicación 7, en la cual el ácido cítrico está presente en una cantidad desde aproximadamente 0,02 mmol a aproximadamente 0,3 mmol por ml de la composición, y el ácido clorhídrico está presente en una cantidad suficiente para lograr un pH de la composición

~~289~~B
A

desde aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

9.- La composición de la reivindicación 3, en la cual dichos uno o más codisolventes miscibles en agua se seleccionan del grupo formado por etanol, isopropanol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol dibutil éter, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, propilenglicol, glicerina, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, glicerol formal, sulfóxido de dimetilo, sebecato de dibutilo, polisorbato 80 y sus mezclas.

10.- La composición de la reivindicación 9, en la cual dicho uno o más codisolventes miscibles en agua es el propilenglicol.

11.- La composición de la reivindicación 10, en la cual el propilenglicol está presente en una cantidad desde aproximadamente 450 a aproximadamente 550 mg por ml de la composición.

12.- La composición de la reivindicación 3, que además comprende uno o más antioxidantes presentes en una cantidad desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por ml de la composición.

13.- La composición de la reivindicación 12, en la cual dichos uno o más antioxidantes se seleccionan del grupo formado por bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido eritórbico, acetilcisteína, cisteína, monotioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tiourea, ditiotreititol, ditioeritreititol, glutatión, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido nordihidroguaiarético, galato de propilo, α -tocoferol y sus mezclas.

14.- La composición de la reivindicación 13, en la cual dicho uno o más antioxidantes es el monotioglicerol.

15.- La composición de la reivindicación 14, en la cual el monotioglicerol está presente en una cantidad desde aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml de la

29/07/19

composición.

(16).- La composición de la reivindicación 3, en la cual la concentración de la primera mezcla en la composición varía desde aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml.

5 (17).- La composición de la reivindicación 16, en la cual la concentración de la primera mezcla en la composición varía desde aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml.

10 (18).- La composición de la reivindicación 17, en la cual el ácido cítrico está presente en una cantidad desde aproximadamente 0,02 mmol a aproximadamente 0,3 mmol por ml de la composición, y el ácido clorhídrico está presente en una cantidad suficiente para lograr un pH de la composición desde aproximadamente 5 a aproximadamente 6; el propilenglicol está presente en una cantidad desde
15 aproximadamente 450 a aproximadamente 550 mg por ml de la composición; y el monotioglicerol está presente en una cantidad desde aproximadamente 4 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml de la composición.

20 (19).- Un método para obtener la composición de la reivindicación 3, que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C una mezcla que comprende:

(a) el compuesto de fórmula (I);

(b) agua; y

25 (c) uno o más ácidos en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,2 mmol a aproximadamente 1,0 mmol por ml de la mezcla;

y uno o más codisolventes miscibles en agua se añaden antes, durante o después de la etapa de calentamiento, en una
30 cantidad desde aproximadamente 250 a aproximadamente 750 mg por ml de la composición.

100-100000

1. The purpose of this document is to provide information regarding the activities of the [redacted] in the [redacted] area. This information is being provided for your information and is not to be distributed outside of your office.

2. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

3. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

4. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

5. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

6. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

7. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

8. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

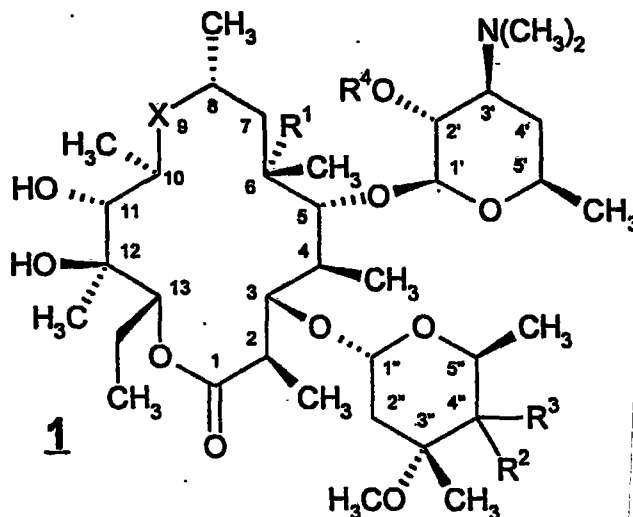
9. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

10. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area. The [redacted] has been identified as a [redacted] and is currently active in the [redacted] area.

5

CLAIMS

1. A compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

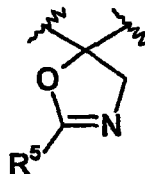
X is $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^9)-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^9-$, or $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})\text{CH}_2-$ wherein the first dash of each of the foregoing X groups is attached to the C-10 carbon of the compound of formula 1 and the last dash of each group is attached to the C-8 carbon of the compound of formula 1;

R^1 is H, hydroxy or methoxy;

R^2 is hydroxy;

R^3 is C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, cyano, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ wherein n is an integer ranging from 0 to 2, $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OR}^8)\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ aryl})$, or $-(\text{CH}_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^3 groups are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

or R^2 and R^3 are taken together to form an oxazoly ring as shown below



20

R^4 is H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ or a hydroxy protecting group;

R^5 is $-\text{SR}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ wherein n is 0 or 1, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ aryl})$, or $-(\text{CH}_2)_m(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

292
22

5 each R^6 and R^7 is independently H, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(CH_2)_m(C_6$ - C_{10} aryl), or $-(CH_2)_m(5$ -10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4;

each R^8 is independently H, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, $-(CH_2)_qCR^{11}R^{12}(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$ wherein q and r are each independently an integer ranging from 0 to 3 except q and r are not both 0, $-(CH_2)_m(C_6$ - C_{10} aryl), or $-(CH_2)_m(5$ -10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^8 groups, except H, are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

or where R^8 is as $-CH_2NR^8R^{15}$, R^{15} and R^8 may be taken together to form a 4-10 membered monocyclic or polycyclic saturated ring or a 5-10 membered heteroaryl ring, wherein said saturated and heteroaryl rings optionally include 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and $-N(R^8)-$, in addition to the nitrogen to which R^{15} and R^8 are attached, said saturated ring optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds, and said saturated and heteroaryl rings are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

each R^9 and R^{10} is independently H or C_1 - C_6 alkyl;

20 each R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} is independently selected from H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_m(C_6$ - C_{10} aryl), and $-(CH_2)_m(5$ -10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein the foregoing R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} groups, except H, are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

or R^{11} and R^{13} are taken together to form $-(CH_2)_p-$ wherein p is an integer ranging from 0 to 3 such that a 4-7 membered saturated ring is formed that optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds;

or R^{13} and R^{14} are taken together to form a 4-10 membered monocyclic or polycyclic saturated ring or a 5-10 membered heteroaryl ring, wherein said saturated and heteroaryl rings optionally include 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and $-N(R^8)-$, in addition to the nitrogen to which R^{13} and R^{14} are attached, said saturated ring optionally includes 1 or 2 carbon-carbon double or triple bonds, and said saturated and heteroaryl rings are optionally substituted by 1 to 3 R^{16} groups;

R^{15} is H, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, or C_2 - C_{10} alkynyl, wherein the foregoing R^{15} groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo and $-OR^9$;

35 each R^{16} is independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, azido, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-(CH_2)_m(C_6$ - C_{10} aryl), and $-(CH_2)_m(5$ -10 membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4, and wherein said aryl and heteroaryl substituents are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl,

The following table shows the results of the experiments conducted in the laboratory of the U.S. Bureau of Chemistry, Washington, D.C., during the year 1914. The table is divided into two main sections, A and B, each containing a number of sub-sections. The results are given in terms of the percentage of the various components of the mixture.

Section A		Section B	
Sub-section	Results	Sub-section	Results
A.1	...	B.1	...
A.2	...	B.2	...
A.3	...	B.3	...
A.4	...	B.4	...
A.5	...	B.5	...
A.6	...	B.6	...
A.7	...	B.7	...
A.8	...	B.8	...
A.9	...	B.9	...
A.10	...	B.10	...

The results of the experiments show that the mixture is composed of the following components: ... The percentage of each component is given in the table.

293
vib

- 5 azido, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)OR^{17}$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 alkoxy;
each R^{17} is independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CH_2)_m(5-10$ membered heteroaryl), wherein m is an integer ranging from 0 to 4;
- 10 with the proviso that R^8 is not H where R^3 is $-CH_2S(O)_nR^8$.
2. The compound of claim 1 wherein R^4 is H, acetyl, or benzyloxycarbonyl.
3. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{15}R^8$ or $-CH_2SR^8$.
4. The compound of claim 3 wherein R^3 is $-CH_2NR^{15}R^8$ and R^{15} and R^8 are
- 15 independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, and C_2-C_{10} alkynyl, wherein the foregoing R^{15} and R^8 groups, except H, are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, halo and C_1-C_6 alkoxy.
5. The compound of claim 4 wherein R^{15} and R^8 are each independently selected from H, methyl, ethyl, allyl, n-butyl, isobutyl, 2-methoxyethyl, cyclopentyl, 3-methoxypropyl, 3-
- 20 ethoxypropyl, n-propyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, cyclopropyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-propynyl, sec-butyl, tert-butyl, and n-hexyl.
6. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NHR^8$, and R^8 is $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ aryl) wherein m is an integer ranging from 0 to 4.
7. The compound of claim 6 wherein R^8 is phenyl or benzyl.
- 25 8. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{15}R^8$, and R^{15} and R^8 are taken together to form a 4-7 membered saturated ring.
9. The compound of claim 8 wherein R^{15} and R^8 are taken together to form a piperidino, trimethyleneimino, or morpholino ring.
10. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2NR^{15}R^8$,
- 30 and R^{15} and R^8 are taken together to form a 5-10 membered heteroaryl ring optionally substituted by 1 or 2 C_1-C_6 alkyl groups.
11. The compound of claim 10 wherein R^{15} and R^8 are taken together to form a pyrrolidino, triazolyl, or imidazolyl ring wherein said heteroaryl groups are optionally substituted by 1 or 2 methyl groups.
- 35 12. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, R^3 is $-CH_2SR^8$, and R^8 is selected from C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, and C_2-C_{10} alkynyl, wherein said R^8 groups are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, halo and C_1-C_6 alkoxy.
13. The compound of claim 12 wherein R^8 is methyl, ethyl, or 2-hydroxyethyl.

294

5 14. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is selected from C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, and C_2 - C_{10} alkynyl, wherein said R^3 groups are optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from hydroxy, $-C(O)R^{17}$, $-NR^6R^7$, halo, cyano, azido, 5-10 membered heteroaryl, and C_1 - C_6 alkoxy.

10 15. The compound of claim 14 wherein R^3 is methyl, allyl, vinyl, ethynyl, 1-methyl-1-propenyl, 3-methoxy-1-propynyl, 3-dimethylamino-1-propynyl, 2-pyridylethynyl, 1-propynyl, 3-hydroxy-1-propynyl, 3-hydroxy-1-propenyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxy-1-propenyl, 3-methoxypropyl, 1-propynyl, n-butyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl, azidomethyl, formylmethyl, 6-cyano-1-pentynyl, 3-dimethylamino-1-propenyl, or 3-dimethylaminopropyl.

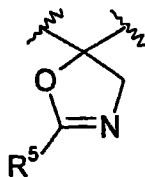
15 16. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is $-(CH_2)_m$ (5-10 membered heteroaryl) wherein m is an integer ranging from 0 to 4.

17. The compound of claim 16 wherein R^3 is 2-thienyl, 2-pyridyl, 1-methyl-2-imidazolyl, 2-furyl, or 1-methyl-2-pyrrolyl.

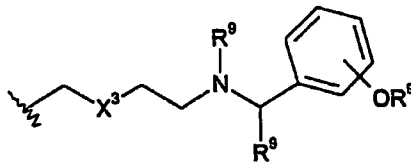
18. The compound of claim 2 wherein R^1 is hydroxy, R^2 is hydroxy, and R^3 is $-(CH_2)_m$ (C_6 - C_{10} aryl) wherein m is an integer ranging from 0 to 4.

20 19. The compound of claim 18 wherein R^3 is phenyl.

20. The compound of claim 2 wherein R^2 and R^3 are taken together to form an oxazolyl ring as shown below



21. The compound of claim 2 wherein R^3 is selected from the following:



25

wherein X^3 is O, S or $-N(R^{15})-$, R^9 and R^{15} are as defined in claim 1, and the $-OR^9$ group may be attached at any available carbon on the phenyl group.

22. A pharmaceutical composition for the treatment of a bacterial infection or a protozoa infection in a mammal, fish, or bird which comprises a therapeutically effective amount of a
30 compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

2020

Bogotá, D.C., 15/01/2008

Abogado

Carlos Reinaldo Olarte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	01 00287
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	804
	Folios	010

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 16 a 187
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 188 a 193
Folios: 241 a 245 Memorial de 03/10/2006
Folios: 286 a 290 Memorial de 28/08/2007
- 1.3. Prioridad: US60/178,481 de 27/01/2000
Folios: 84 a 194
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 234 a 239 Memorial de 03/10/2006
Folios: 249 a 259 Memorial de 02/02/2007
Folios: 277 a 290 Memorial de 28/08/2007

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

"Compuestos antibióticos de azalida"

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1, 3 a 18: Se reivindica una composición que comprende:

Reference to the above-mentioned documents is made for information.

5b Confidentiality Agreement

1940-1941

Reference: 1490 00400 .2

FOIA b(7)(C) - Exemption from disclosure of information concerning the internal security of the United States

FOIA b(7)(D) - Exemption from disclosure of information concerning the foreign relations of the United States

FOIA b(7)(E) - Exemption from disclosure of information concerning the national defense of the United States

13. Page 191 Page 191

13. La Colaboración

Folios 189 y 193

Folios 194 y 195

Folios 196 y 197

10-00000-1260

act. Many have been

La Comisión de la Energía se ha reunido en la Cámara de Representantes para discutir el proyecto de ley que establece la creación de una nueva entidad, la Administración de la Energía, que se encargará de la gestión de la energía en el país.

☐ H (S) ☐ F ☐ C ☐ S

from

REPORT TO SENATE

1. Acidosis
 2. Alkalosis
 3. Respiratory acidosis
 4. Respiratory alkalosis
 5. Metabolic acidosis
 6. Metabolic alkalosis

70500 10
SOD
160
GEM
-
010

488

Original
on 10/10/2010 2:10 PM
(10/10/2010)

2000 1001 0000

296 246

i) El compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II).

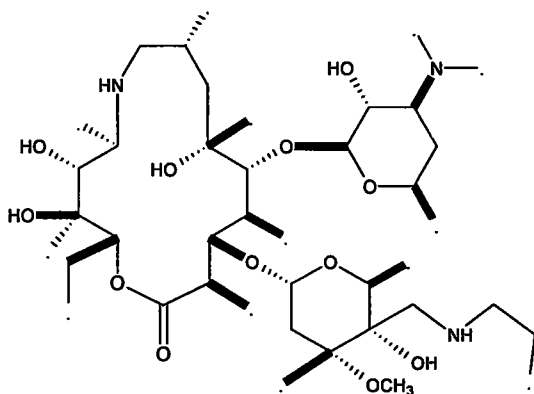


Ilustración 1. Fórmula (I)

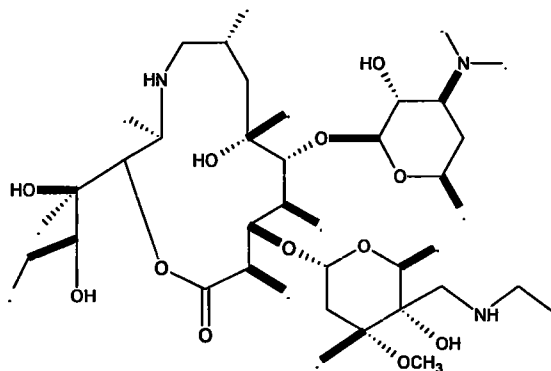


Ilustración 2. Fórmula (II)

ii) Agua

iii) Uno o más ácidos presentes en concentración total de 0,2mmol a 1,0mmol/ml de composición, en particular, ácido cítrico y ácido clorhídrico, entre otros.

iv) Puede contener uno o más codisolventes miscibles en agua en cantidad de 250 a 750mg/ml de la composición, tal es el caso de EtOH, isopropanol, dietilenglicol mono metil éster, propilenglicol, entre otros.

v) Puede contener uno o más antioxidantes como: monotioglicerol, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, entre otros.

Reivindicaciones 2 y 19: Se reivindica un método para obtener la composición de la reivindicación 1, que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C una mezcla que comprende:

- el compuesto de fórmula (I),
- agua; y
- uno o más ácidos presentes en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,2mmol a aproximadamente 1,0mmol/ml de la mezcla; Y el pH de la mezcla varía desde aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0.

Y eventualmente uno o más codisolventes miscibles en agua se añaden antes, durante o después de la etapa de calentamiento, en cantidad de 250 a 750mg/ml de composición

Sustento Descriptivo

La invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla en equilibrio de isómeros del compuesto antibiótico derivado de azalida y de métodos para prepararlas. La invención trata de formas estabilizadas de las composiciones anteriormente mencionadas y de métodos para estabilizarlas.

En general, el desarrollo de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de azalida como principio activo ha presentado problemas. Algunas azalidas son capaces de generar isómeros cuando se encuentran en solución, por consiguiente la producción de una composición antibiótica

En general, el desarrollo de las composiciones farmacológicas que contienen compuestos de azúcar como principio activo se ha visto favorecido por la aparición de nuevos compuestos de azúcar que presentan una gran actividad biológica y que son capaces de actuar como agentes farmacológicos.

Generalización

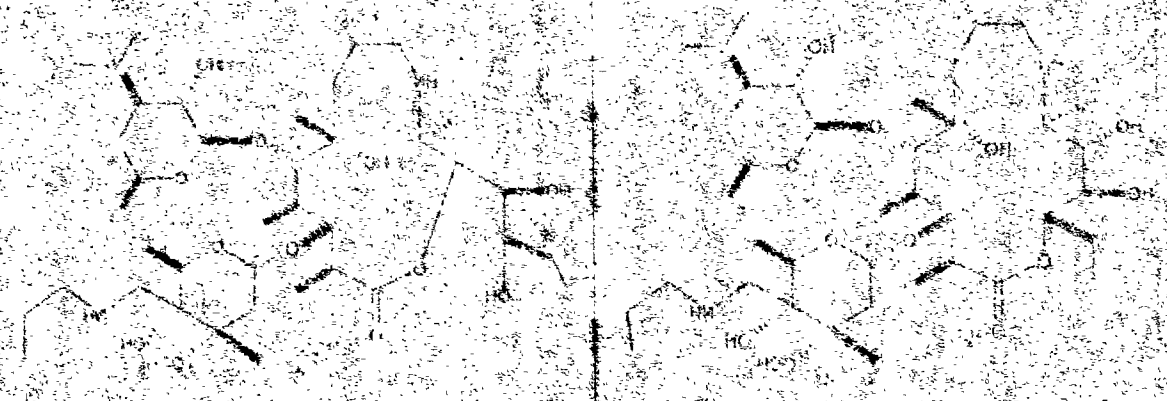
El desarrollo de las composiciones farmacológicas que contienen compuestos de azúcar como principio activo se ha visto favorecido por la aparición de nuevos compuestos de azúcar que presentan una gran actividad biológica y que son capaces de actuar como agentes farmacológicos.

El compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) es un compuesto de azúcar que presenta una gran actividad biológica y que son capaces de actuar como agentes farmacológicos.

El compuesto de fórmula (I) es un compuesto de azúcar que presenta una gran actividad biológica y que son capaces de actuar como agentes farmacológicos.

Formulas I y II



El compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II)

reproducible que comprenda un solo isómero en una proporción fija de isómeros ha resultado difícil. En segundo lugar una composición que contenga una cantidad fija de un isómero de azalida concreto puede cambiar con el tiempo. En tercer lugar, el anillo de lactona y los azúcares de las azalidas pueden hidrolizarse con facilidad incluso en medios con un pH ligeramente ácido o básico, disminuyendo la potencia farmacológica y el tiempo de vida media de las composiciones. Por tanto el objeto de la invención es proporcionar composiciones que solucionen los problemas en comento.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K**³¹/₇₀₄₈ de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

El uso de expresiones como desde y aproximadamente permiten establecer un rango amplio en la proporción de isómeros presentes en las composiciones reclamadas

Conforme a la semántica, el término desde denota el punto, en tiempo o lugar, de que procede, se origina o ha de empezar a contar una cosa, un hecho o una distancia y en este caso al incorporar un límite superior de 90% hasta un límite inferior de 10% para cada uno de los isómeros se incluye un amplio rango proporciones que van desde:

Isómero (I) %	Isómero (II) %
90	10
80	20
70	30
60	40
50	50
40	60
30	70
20	80
10	90

Evidentemente siempre completando una proporción de 100% en la mezcla de isómeros. En consecuencia, expresiones tan ambiguas como las que se incorporan no permiten identificar la proporción específica de las sustancias que fueron objeto de comprobación a través del estudio de estabilidad allegado a esta Dependencia, motivo por el cual se hace palpable la falta de precisión del lenguaje empleado y por ende la falta de claridad en torno a la definición de las características técnicas de la composición.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

- En las oportunidades anteriores se señaló por esta dependencia la necesidad de precisar por parte del señor solicitante cómo se modificaba la potencia farmacológica de las sustancias activas cuando se formulaban en forma de una mezcla de isómeros con proporciones definidas, lo anterior teniendo en cuenta que en los antecedentes de la invención se precisaba la potencia farmacológica como parte de las ventajas técnicas de la invención.

En los folios 16 y 17 del capítulo descriptivo se establece el marco de referencia a partir del cual se presentan las composiciones de isómeros como parte de la solución al problema técnico acusado a la hidrólisis e isomerización no controlada de los activos, es decir a las reacciones que se conocen comúnmente como catálisis ácido-base específica. En ellos el señor solicitante esgrimió lo siguiente:

“El desarrollo de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de azalida como principio activo ha presentado problemas importantes. Algunas azalidas son capaces de isomerizarse en disolución. Por consiguiente, la producción de una composición antibiótica reproducible que comprenda un solo isómero de azalida concreto puede cambiar con el tiempo. En tercer lugar, el anillo de lactona y los azúcares de las azalidas pueden ser hidrolizados con facilidad incluso en medios con un pH ligeramente ácido o básico, disminuyendo la potencia farmacológica y la caducidad de una composición antibiótica. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones antibióticas y métodos para prepararlas que solucionen los problemas anteriormente señalados”. (Ver líneas 25 a 35 folio 16 y líneas 1 a 6 del folio 17)

De acuerdo con el aparte descriptivo de la solicitud las mejoras a las formulaciones farmacéuticas convencionales en lo que a estabilidad de los principios activos se refiere se hacen palpables en la actividad farmacológica superior de las composiciones reivindicadas porque contienen un isómero adicional de un compuesto antibiótico de azalida cuyo anillo de lactona y azúcares no se hidrolizan con facilidad.

En consecuencia, y de manera reiterada esta Dependencia se permite precisar que parte del sustento descriptivo que debió en su momento acompañar la divulgación inicial de la invención tiene que ver con los ensayos de actividad superior que permitirían evidenciar una solución positiva al problema técnico. Los estudios comparativos que hacen referencia a una medida de la actividad en términos de las variaciones en la composición cuali-cuantitativa de las formulaciones permitirían a un conocedor en la materia entender el salto cualitativo en la regla técnica respecto de las formulaciones convencionales que causaban descomposición y pérdida de la actividad farmacológica de los principios activos. Y si por el contrario solo se trata de afirmaciones subjetivas sobre la efectividad farmacológica de las composiciones, la divulgación incumple con el requisito de claridad en la sustentación del problema técnico acaecido a composiciones que contienen solo uno de los isómeros constitucionales respecto de aquellas que contienen los dos isómeros.

- De otro lado, como se estableció en el examen anterior, en los estudios relacionados con la estabilidad de la fórmula no es claro cuál es el marco de referencia que permite concluir la estabilidad superior de composiciones que contienen proporciones específicas de los isómeros constitucionales de fórmulas (I) y (II).

El fundamento del estudio de bloques debió incorporar un patrón de referencia respecto del cual fuera posible concluir la superioridad cuali y cuantitativa de las fórmulas, es decir una composición convencional que incorporara uno solo de ellos, en contraposición a la composición que presenta variación en las proporciones de los isómeros (I) y (II), más si se tiene en cuenta, según lo reconoce el solicitante en su memorial de 28/08/2007, los isómeros se forman por reacciones simples de translactonización que aunque ocurran garantizan la efectividad farmacológica de los mismos (ver folio 278 párrafo 4).

The following information is being provided to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose. The information is being provided to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose. The information is being provided to you for your information only. It is not intended to be used for any other purpose.

[illegible]

De acuerdo con el agente de la O de la solicitud las mejoras a las instalaciones realizadas consisten en la que a saber: en la los principales cambios se refieren a la estructura, remodelación de los que son las construcciones de tipo cuadrado, un lateral a la zona de la construcción de la zona de la zona y algunas de las mejoras son las:

El presente informe es el resultado de la investigación realizada por el personal de la Oficina de Estudios y Estadísticas, en el marco de la labor encomendada por el Comité de Asesoría y el Comité de Seguimiento y Evaluación, en el contexto de la implementación del Plan de Desarrollo Municipal de la Alcaldía de Bogotá, para el periodo 2011-2015.

1. The first step in the process of establishing a new business is to determine the market for the product or service. This involves identifying the target audience and understanding their needs and preferences. The next step is to develop a business plan, which outlines the company's goals, strategies, and financial projections. This plan is essential for securing funding and guiding the company's operations. Once the business plan is complete, the entrepreneur can begin to build the company's infrastructure, including hiring staff and establishing a legal entity. Finally, the company can launch its operations and begin to serve its customers. Throughout this process, the entrepreneur must remain flexible and adaptable, as the market and the company's needs may change over time.

1. The first step in the process of identifying a potential threat to national security is to determine whether the information is classified. If the information is classified, it is then necessary to determine whether the information is relevant to national security. If the information is relevant, it is then necessary to determine whether the information is a threat to national security. If the information is a threat to national security, it is then necessary to determine whether the information is a threat to national security.

Si bien es cierto, un estudio de estabilidad puede realizarse con diferentes fines, esto es, en las etapas de preformulación para la selección de los excipientes y sus proporciones específicas o con el fin de determinar la estabilidad del producto farmacéutico terminado, conforme a las conclusiones a las que llega el señor solicitante en su memorial de respuesta de 28/08/2007, el estudio allegado debió corresponder con los relativos al producto terminado y sus respectivos congéneres (formulaciones convencionales) a fin de determinar las diferencias y eventuales ventajas con respecto al arte previo, que en el caso de la formulación reclamada tiene que ver con el producto formulado con base en uno solo de los isómeros versus las que contienen la mezcla de isómeros constitucionales.

Aunque el ejemplo 2 de los folios 59 a 67, contiene un estudio estadístico por bloques que compara ensayos en los que se varía la concentración de la mezcla, el pH, la adición de un codisolvente e incluso la adición de ácido en formulaciones selladas en viales de vidrio y sometidas a almacenamiento durante 12 semanas y a una temperatura de 50°C, nunca se hizo referencia a las composiciones convencionales que constituyen el marco de referencia para cuantificar la estabilidad superior de las formulaciones inventadas. Por el contrario todos los datos sólo hacen referencia al porcentaje del isómero (I) y del isómero (II) que permanece intacto al interior de los viales pero en formulaciones que presentan variación en las proporciones de los mismos y no con respecto al producto que contiene uno solo de ellos.

De otro lado, un conocedor de la materia sabe que para concluir la superioridad en términos de estabilidad de un producto terminado y en particular sobre las composiciones que contienen la proporción 90 : 10 de los isómeros (I) y (II), respecto de las que contienen uno de ellos se requiere al menos un estudio de estabilidad acelerada, para el cual el tiempo mínimo requerido es de 6 meses bajo condiciones controladas de humedad y temperatura, 75%±5 y 40°C ±2 para zonas climáticas cálidas y para zonas climáticas templadas y subtropicales 75%±5 y 40°C ±2 por un periodo mínimo de 3 meses, situación que tampoco se evidencia cuando se realiza el estudio de los ensayos realizados y que configura el incumplimiento de parte de las disposiciones contempladas en el artículo 28 de la norma comunitaria.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 27.01.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9856801	"C-4-substitutedmacrolides derivatives"	17/12/1998

Anterioridad D1 en los folios 260 a 262 y 291 a 294

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Ha sido el mismo solicitante quien ha esgrimido el problema técnico con fundamento en la imposibilidad que existía en el arte previo de incorporar proporciones específicas de los isómeros de fórmulas (I) y (II) en una mezcla en equilibrio y estable de los mismos en composiciones convencionales de azalidas, hecho que redundaba en la disminución de la potencia farmacológica y en la

1. El presente informe es el resultado de una investigación realizada por el personal de la Oficina de Estudios y Estadísticas, en el marco de la labor encomendada por el Comité de Asesoría y Vigilancia, en el mes de mayo de 1998, con el fin de determinar la efectividad del programa de capacitación en el uso de la computadora, en el personal de la Oficina de Estudios y Estadísticas, en el mes de mayo de 1998.

El presente informe es el resultado de una investigación realizada por el personal de la Oficina de Estudios y Estadísticas, en el marco de la labor encomendada por el Comité de Asesoría y Vigilancia, en el mes de mayo de 1997, con el fin de determinar el nivel de cumplimiento de las obligaciones de los organismos de la Administración Pública, en materia de transparencia y acceso a la información pública.

El presente documento es una copia de la información que se encuentra en el expediente de la causa 100-100-100, y no es un documento original. La información contenida en este documento es la que se encuentra en el expediente de la causa 100-100-100, y no es un documento original. La información contenida en este documento es la que se encuentra en el expediente de la causa 100-100-100, y no es un documento original.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

Elaborado por el autor a partir de los datos de la encuesta de 1997.

[illegible]

100-443887-100

SECRET

The State of Illinois certifies that the following is a true and correct copy of the original as filed in the office of the Secretary of State.

Secretary of State

caducidad de la composición antibiótica (ver folio 16 líneas 31 a 35 y folio 17 líneas 1 y 2).

Sin embargo, en la respuesta allegada a esta Dependencia con motivo del segundo examen técnico de fondo señala el memorialista:

"Las composiciones del estado de la técnica anteriores a la presente invención eran particularmente problemáticas, puesto que los compuestos azalida sufren isomerización en solución, esto es, la proporción de isómeros contenidos en las composiciones del estado de la técnica cambiaba con el tiempo". (Ver folio 279 líneas 1 a 4)

(...) "En conclusión subrayo que las características mejoradas de la presente invención se relacionan con el desarrollo de composiciones estabilizadas que comprenden una mezcla de isómeros de azalida en equilibrio, en conjunción con la determinación experimental de las condiciones favorables para alcanzar los resultados reportados" (Ver folio 280 líneas 4 a 7)

(...) "El requerimiento repetido del examinador de datos que enseñen las propiedades farmacológicas de las composiciones reivindicadas es a todas luces inapropiado, ya que no existe fundamento legal alguno que permita sostener que el análisis de patentabilidad de las invenciones farmacéuticas deba realizarse solamente sobre la base de datos biológicos y/o farmacológicos" (Ver folio 280 líneas 9 a 13)

Conforme al ordenamiento jurídico andino, el salto cualitativo en la regla técnica y la altura inventiva del objeto reclamado se evalúa teniendo en cuenta la solución aportada al problema técnico persistente en el estado del arte, teniendo en cuenta las diferencias y eventuales ventajas técnicas con respecto al arte previo, lo anterior de conformidad con los artículos 16 y 28 de la Decisión 486 que versa sobre el contenido de la divulgación inicial de la invención y la evaluación de nivel inventivo respectivamente.

Teniendo en cuenta las disposiciones que contempla la normatividad vigente y la divulgación de la invención, en su momento resultó preciso requerir al interesado para que señalara ^{de} en qué manera se producía la disminución de la potencia farmacológica de los activos cuando en las composiciones convencionales sólo se formulaba uno de los isómeros derivados de azalida sin tener en cuenta variaciones en las proporciones de los dos isómeros precisados (I) y (II).

Evidentemente, a través de un estudio comparativo que permitiera observar dicho comportamiento se llegaría a la conclusión que incorpora el señor solicitante en los folios 16 y 17 del capítulo descriptivo presentado ante esta Dependencia, pruebas técnicas que permitirían a un conocedor de la materia comprender el salto cualitativo en la regla técnica. Sin embargo, reconoce el solicitante que dichas afirmaciones son de carácter subjetivo y nunca fueron objeto de comprobación técnica, porque en su memorial de respuesta argumenta que los isómeros (I) y (II) se forman por reacciones de translactonización de este tipo de compuesto siendo ambas especies farmacológicamente activas (ver folio 278).

No obstante, el señor solicitante de manera reiterada considera el requerimiento inapropiado y sin fundamento jurídico, motivo por el cual esta dependencia señala que a pesar de la respuesta allegada subsisten los impedimentos para la concesión de la patente por cuanto no existe sustento técnico que permita evidenciar el salto cualitativo en la regla técnica.

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES) (CONFEDERATION OF THE SOUTH ATLANTIC STATES)

Si bien es cierto se acompaña la divulgación de un estudio de estabilidad que pretende suplir el requerimiento de los análisis sobre superioridad farmacológica, el mismo se efectúa con base en la necesidad de diseñar alternativas para la formulación del activo, estudios sistemáticos a los que recurre un conocedor de la materia para conseguir la conservación del principio activo cuando se encuentra formulado en un sistema líquido y cuyos resultados no dan fe de la superioridad en términos de estabilidad con respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte.

Por cuanto no existe en dichos estudios un marco de referencia que admita la comparación, es decir frente a las composiciones que contienen solo uno de los isómeros constitucionales del compuesto, es preciso señalar que el estudio no permite concluir la superioridad de la composición reclamada y solo se limita a comprobar el efecto causado por la variación de pH, por la adición de cosolvente, por la adición de un ácido u otro y por la incorporación de antioxidantes a la mezcla de los isómeros (I) y (II) en proporciones $90\% \pm 4$ y $10\% \pm 4$. (Ver folio 60 líneas 3 a 37). Sobra señalar que la isomería del compuesto se conoce desde la década del 90 cuando se inventó su estructura macrocíclica y por ende su capacidad inherente de existir en formas isoméricas de carácter constitucional o plana, así como la susceptibilidad de formularlo en composiciones que contengan codisolventes como propilenglicol y un medio con pH 8.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

- Se reivindica una composición que comprende:

i) El compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II).

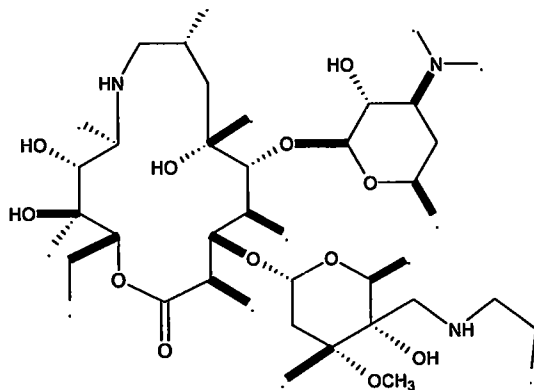


Ilustración 3. Fórmula (I)

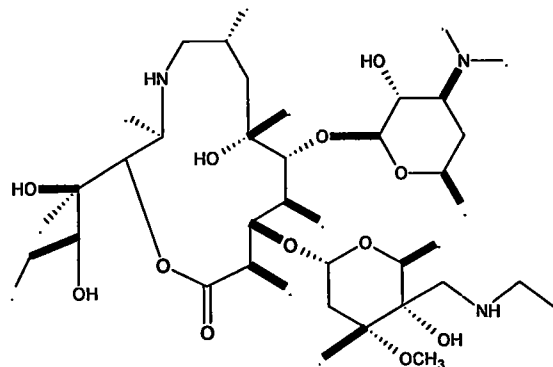


Ilustración 4. Fórmula (II)

ii) Agua

iii) Uno o más ácidos presentes en concentración total de 0,2mmol a 1,0mmol/ml de composición, en particular, ácido cítrico y ácido clorhídrico, entre otros.

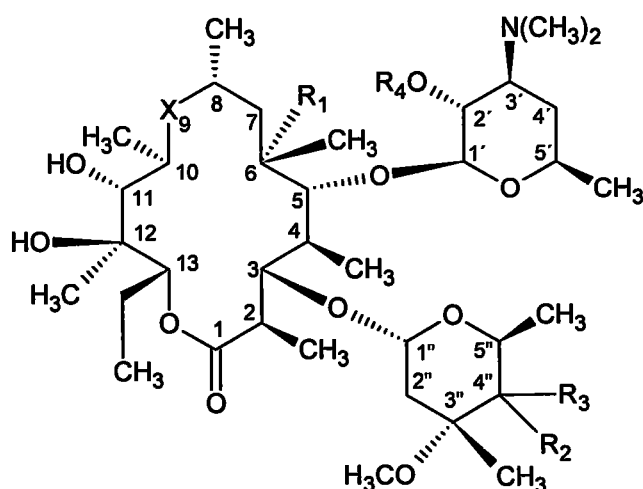
iv) Puede contener uno o más codisolventes miscibles en agua en cantidad de 250 a 750mg/ml de la composición, tal es el caso de EtOH, isopropanol, dietilenglicol mono metil éster, propilenglicol, entre otros.

v) Puede contener uno o más antioxidantes como: monotioglicerol, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, entre otros.

- El estado del arte más próximo a la invención revela en el documento D1 composiciones que presentan las siguientes características:

La publicación D1 enseña sobre formulaciones farmacéuticas de antibióticos macrólidos que presentan la misma estructura del isómero de la fórmula (I). En el documento se utilizan soluciones buffer que presentan pH de 8 y un diluyente líquido que garantiza la isotonicidad, en particular se señala el uso de soluciones acuosas que contienen propilenglicol como codisolvente.

En la anterioridad además se precisa la fórmula estructural de los derivados C4"-sustituidos de tipo macrocíclico, análogos de eritromicina, a saber:



Donde:

X es $-\text{CH}_2\text{NR}^9$ y R^9 es $-\text{H}$

R_1 es $-\text{OH}$

R_2 es $-\text{OH}$

R_3 es $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ y R^8 es $-\text{H}$, R^{15} es alquilo C_1 a C_{10}

R_4 es $-\text{H}$

Si se analizan las características técnicas de la formulación y aquellas que revela el arte previo resulta indiscutible que la única diferencia entre los elementos esenciales que las componen estriba en la incorporación de un $10\% \pm 4$ del isómero constitucional de fórmula (II), situación ésta que no cambia la naturaleza farmacodinámica de los antibióticos derivados de azalida y análogos estructurales de eritromicina, ya que las composiciones conservan un elevado porcentaje del isómero de fórmula (I), cuya experiencia en la formulación de composiciones farmacéuticas que lo contienen ya había sido revelada por el arte previo en el documento D1.

En consecuencia, como la solicitud reclama protección para las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de fórmulas (I) y en menor proporción el isómero constitucional de fórmula (II), en solvente acuoso y uno o más sustancias para obtener un buffer, seleccionadas entre ácido cítrico o clorhídrico, bromhídrico, láctico, metanosulfónico, entre otros (ver folio 134 de la descripción y 288 del capítulo reivindicatorio) y como dicho concepto inventivo había sido previamente utilizado para formular compuestos estructuralmente idénticos al isómero (I), empleado en la formulación definida en la publicación D1, resulta claro que existe derivación evidente del estado del arte.

De otro lado si la solución al problema técnico consiste en el diseño de un sistema de formulación que no permita la isomerización constitucional de los activos y que

esta es una de las cosas que me gusta hacer en mi vida.

interiores y exterior (1) entendiéndose entre el mencionado terreno en la hipoteca del (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (

[illegible]

11

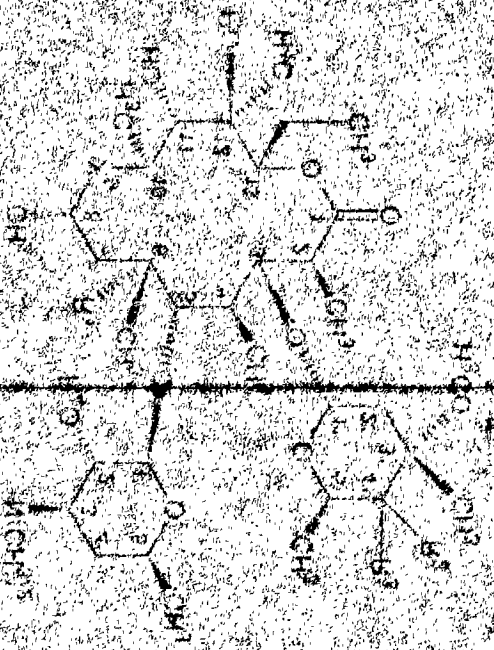
SECRET
JAN 1968

五

天
地
人
三
才

15224

POBLES



Abstract

For more information, contact the author at john@johnmccall.com.

POBODOK D. I. IZ VOPROSA OBYAZATELNOGO SOTSIALIZMA

Para a análise estatística, os dados foram agrupados em 10 classes de tamanho variável de acordo com o número de indivíduos de cada espécie. Os dados foram analisados por meio de testes estatísticos de comparação de proporções, utilizando-se o teste de Fisher (F) e o teste de G (G) para determinar se as diferenças entre as espécies eram estatisticamente significativas.

could indicate the direction of future research.

El escape del sirena no movió a la mayoría de los fans en el crecimiento de

admíta conservar una proporción fija de los mismos, mediante la formulación de sistemas líquidos que comprendan solamente agua, un buffer y un codisolvente, resulta claro que la anterioridad **D1** ya señalaba el camino para formular sistemas líquidos, para análogos estructurales de los compuestos reclamados, que comprendieran dichos excipientes.

Y dado que los ensayos de estabilidad que eventualmente sustentarían el diseño y desarrollo de tales composiciones se encaminan a la selección de los excipientes que mejores condiciones proveen para los derivados de azalida, en particular a la selección del codisolvente – propilenglicol –, del sistema buffer y de los efectos del pH sobre la estabilidad química del compuesto en sus formas isómericas de estructuras (I) y (II) resulta incuestionable que las enseñanzas reveladas en el documento **D1** ya marcaban el camino para asegurar la conservación del activo por un tiempo prudencial.

Se resalta también la falta de validez técnica de los estudios de estabilidad allegados ya que no permiten comparar el comportamiento de las composiciones que contienen las proporciones de los isómeros (I) y (II) desde 90 a 10 respectivamente, en contraste con aquéllas que contienen solo uno de los isómeros.

También es necesario precisar que sobre las propiedades del compuesto como isomería constitucional (isomería plana) y translactonización se tenía amplio conocimiento desde el momento en que se inventa la molécula tal como puede entenderse de la lectura de bibliografía técnica sobre las reacciones que sufren los anillos macrocíclicos de tipo azalida y sus derivados y con ello, la posibilidad de formularlo en un sistema líquido cuyos excipientes no fueran otros que una solución buffer con pH 8 y un agente cosolvente como propilenglicol como se establece en el documento **D1**, motivo por el cual esta Dependencia continúa señalando el incumplimiento del artículo 18 de la Decisión 486 en cuanto a la derivación evidente del objeto reclamado a partir del estado de la técnica y los conocimientos de conjunto de una persona versada en ciencias farmacéuticas.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9856801	1 a 19	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 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.

1. El presente informe es el resultado de un estudio que se realizó en el mes de mayo de 1964, en el marco de un convenio de colaboración entre el Gobierno de la República y la Organización de las Naciones Unidas.

El presente informe es el resultado de una investigación realizada en el mes de mayo de 1964, en el marco de un convenio de colaboración entre el Departamento de Educación y el Departamento de Cultura, a fin de determinar el nivel de alfabetización de la población en el Estado de Veracruz.

El presente informe es el resultado de la investigación realizada por el personal de la Oficina de Estudios y Estadísticas, en el marco de la labor encomendada por el Comité de Asesoría y Vigilancia, en el mes de mayo del presente año.

El presente informe es el resultado de un estudio que se realizó en el mes de mayo de 1964, en el marco de un convenio de colaboración entre el Gobierno de la Nación y el Gobierno de la Provincia de Buenos Aires, para el estudio de la situación de la agricultura en la zona de la Pampa Húmeda.

Por las razones expuestas anteriormente, se recomienda al Jefe de la Oficina de la Procuraduría General de la Nación, a fin de que se proceda a la expedición de la resolución correspondiente, para que se proceda a la expedición de la resolución correspondiente, para que se proceda a la expedición de la resolución correspondiente.

10

126

14	Room No. 10	10/10/1961	10/10/1961
15	Room No. 11	10/10/1961	10/10/1961
16	Room No. 12	10/10/1961	10/10/1961
17	Room No. 13	10/10/1961	10/10/1961
18	Room No. 14	10/10/1961	10/10/1961
19	Room No. 15	10/10/1961	10/10/1961
20	Room No. 16	10/10/1961	10/10/1961
21	Room No. 17	10/10/1961	10/10/1961
22	Room No. 18	10/10/1961	10/10/1961
23	Room No. 19	10/10/1961	10/10/1961
24	Room No. 20	10/10/1961	10/10/1961
25	Room No. 21	10/10/1961	10/10/1961
26	Room No. 22	10/10/1961	10/10/1961
27	Room No. 23	10/10/1961	10/10/1961
28	Room No. 24	10/10/1961	10/10/1961
29	Room No. 25	10/10/1961	10/10/1961
30	Room No. 26	10/10/1961	10/10/1961
31	Room No. 27	10/10/1961	10/10/1961
32	Room No. 28	10/10/1961	10/10/1961
33	Room No. 29	10/10/1961	10/10/1961
34	Room No. 30	10/10/1961	10/10/1961
35	Room No. 31	10/10/1961	10/10/1961
36	Room No. 32	10/10/1961	10/10/1961
37	Room No. 33	10/10/1961	10/10/1961
38	Room No. 34	10/10/1961	10/10/1961
39	Room No. 35	10/10/1961	10/10/1961
40	Room No. 36	10/10/1961	10/10/1961
41	Room No. 37	10/10/1961	10/10/1961
42	Room No. 38	10/10/1961	10/10/1961
43	Room No. 39	10/10/1961	10/10/1961
44	Room No. 40	10/10/1961	10/10/1961
45	Room No. 41	10/10/1961	10/10/1961
46	Room No. 42	10/10/1961	10/10/1961
47	Room No. 43	10/10/1961	10/10/1961
48	Room No. 44	10/10/1961	10/10/1961
49	Room No. 45	10/10/1961	10/10/1961
50	Room No. 46	10/10/1961	10/10/1961
51	Room No. 47	10/10/1961	10/10/1961
52	Room No. 48	10/10/1961	10/10/1961
53	Room No. 49	10/10/1961	10/10/1961
54	Room No. 50	10/10/1961	10/10/1961
55	Room No. 51	10/10/1961	10/10/1961
56	Room No. 52	10/10/1961	10/10/1961
57	Room No. 53	10/10/1961	10/10/1961
58	Room No. 54	10/10/1961	10/10/1961
59	Room No. 55	10/10/1961	10/10/1961
60	Room No. 56	10/10/1961	10/10/1961
61	Room No. 57	10/10/1961	10/10/1961
62	Room No. 58	10/10/1961	10/10/1961
63	Room No. 59	10/10/1961	10/10/1961
64	Room No. 60	10/10/1961	10/10/1961
65	Room No. 61	10/10/1961	10/10/1961
66	Room No. 62	10/10/1961	10/10/1961
67	Room No. 63	10/10/1961	10/10/1961
68	Room No. 64	10/10/1961	10/10/1961
69	Room No. 65	10/10/1961	10/10/1961
70	Room No. 66	10/10/1961	10/10/1961
71	Room No. 67	10/10/1961	10/10/1961
72	Room No. 68	10/10/1961	10/10/1961
73	Room No. 69	10/10/1961	10/10/1961
74	Room No. 70	10/10/1961	10/10/1961
75	Room No. 71	10/10/1961	10/10/1961
76	Room No. 72	10/10/1961	10/10/1961
77	Room No. 73	10/10/1961	10/10/1961
78	Room No. 74	10/10/1961	10/10/1961
79	Room No. 75	10/10/1961	10/10/1961
80	Room No. 76	10/10/1961	10/10/1961
81	Room No. 77	10/10/1961	10/10/1961
82	Room No. 78	10/10/1961	10/10/1961
83	Room No. 79	10/10/1961	10/10/1961

[illegible]

RECEBIDO POR
COMANDO EN JEFE
RECEBIDO POR
COMANDO EN JEFE

El presente documento no tiene valor legal por haber sido
emitido por el personal de la Comandancia en Jefe de la
Fuerza Armada de los Estados Unidos de América

Los datos de este documento no deben ser utilizados para fines
distintos a los que fueron emitidos para su uso original