

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 No
BOGOTÁ 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088317- -00008-0000

Fecha: 2010-08-31 15:54:57 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASLNACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

11
50
14
13

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05088317
Asunto : Solicitud de patente para: **"Nueva modificación cristalina del anhidrato de boscalida"**.
Solicitante : BASF AKTIENGESELLSCHAFT
Fecha de solicitud : Septiembre 2 de 2005.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 5301 notificado por fijación en lista del 23 de Abril de 2010. Mediante memorial radicado el 12 de julio de 2010 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 5301 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia:

- La reivindicación 1 la cual hace referencia al compuesto 2-cloro-N-(4'-clorobifenil-2-11)-nicotinamida monoclinica de fórmula (1) no resulta ser clara puesto que ni el punto de fusión ni las bandas en el IR se consideran características técnicas esenciales que definan inequívocamente el cristal de interés.
- En consecuencia, la materia de la reivindicación 1 no es clara. La parte característica de dicha reivindicación no presenta ninguna característica técnica esencial que defina la forma cristalina de interés. El punto de fusión y las bandas del IR, son propiedades inherentes a la materia que no definen inequívocamente un cristal. Tal como se encuentra presentado el compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1 ya era conocido desde D1.

87 98

- En consecuencia las reivindicaciones 1, 8 y 9 no son claras. Mas aún la misma reivindicación 2 y las reivindicaciones de proceso tampoco son claras. El solicitante debe definir la materia que desea proteger de forma clara de lo contrario se le negara la patente.
- Por otra parte las reivindicaciones 2 a 7, son una generalización sin sustento en la descripción. Dichas reivindicaciones solo tratan de presentar un procedimiento común de recristalización. La reivindicación 2 por ejemplo, incluye expresiones tales como "disolvente polar prótico ó hidrocarburo aromático" que no son más que generalizaciones demasiado ambiciosas. Asimismo los rangos de temperatura presentados, no definen ninguna condición específica.
- Nótese que la descripción simplemente ilustra una recristalización en metanol. Materia muy lejana a la que presente proteger las reivindicaciones 2 a 7. En consecuencia el procedimiento de la reivindicaciones 2 a 7 no es conciso y no se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

En primer lugar, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con la afirmación del Señor Examinador en relación con el hecho que las bandas del IR no son propiedades inherentes de un compuesto y que no son valores característicos de una forma cristalina específica. Con el fin de sustentar lo anterior, se presenta anexo al presente memorial los espectros IR de la forma cristalina anhidratada de la boscalida (anhidrato II) de acuerdo con la presente invención y la forma cristalina conocida en el estado del arte. Estos espectros claramente muestran que las bandas IR a 868cm-1, 917cm-1 y 1675 cm-1 definen la forma cristalina de acuerdo con la presente invención y que por tanto, dichas bandas no son una propiedad inherente del compuesto boscalida como tal.

Adicionalmente, presentamos anexo al presente memorial partes del texto: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", a partir de los cuales es claro que una forma de caracterizar cristales polimorfos de distintos fármacos es por medio de espectroscopia IR. El autor de este libro, un experto en polimorfismo reconocido internacionalmente, claramente señala que el espectro IR forma parte del portafolio para analizar formas cristalinas específicas de una sustancia farmacológica (Ver página 119). Un ejemplo de este tipo de análisis se muestra para la droga carbamezapina (CBZ) en la Fig 5.14 en la página 121 diferenciando tres diferentes formas cristalinas por medio del espectro IR.

El espectro infrarrojo muestra no solo los enlaces característicos y los átomos del compuesto sino también la perturbación de las vibraciones debido a variaciones por factores ambientales o conformacionales entre polimorfos que conduce a las diferencias en el espectro IR entre varios polimorfos del mismo compuesto.

De tal manera que, si bien es claro que además del espectro IR existen métodos y técnicas adicionales para caracterizar polimorfos tales como difracción de rayos X y DSC,

88
88

también es claro que por medio de espectros de IR también se pueden caracterizar distintas formas cristalinas de un compuesto. NO

Teniendo en cuenta lo anterior y el hecho que necesariamente una nueva forma cristalina debe caracterizarse por su fórmula química y adicionalmente sus propiedades físicas (i.e. valores DSC, espectroscopia IR y/o difracción rayos X), ya que no existe otra forma conocida para caracterizarlas e identificarlas frente a las formas cristalinas previamente conocidas, la presente solicitud se caracteriza por la temperatura de fusión obtenida a partir del diagrama DSC y los valores obtenidos en el espectro infrarrojo. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

De otro lado, con respecto a la objeción formulada por claridad a la reivindicación 2, ponemos de presente que la misma ha sido redactada nuevamente, limitando los solventes próticos empleados en el proceso para obtener el anhidrato reivindicado de conformidad con la reivindicación 3 y los hidrocarburos aromáticos conforme a las enseñanzas de la descripción (ver página 3, línea 1 de la solicitud internacional). Asimismo, se han especificado las temperaturas empleadas en el proceso de acuerdo con la antigua reivindicación 6.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que quedarían subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora, el nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso y se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho, es decir, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el documento CO-04-27791 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

4.1 No procedencia del documento citado como anterioridad.

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho que 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. Sin embargo, debido a que la objeción de novedad se superó con los argumentos presentados en respuesta a la anterior acción Oficial y en la Acción Oficial pendiente únicamente se formuló una objeción por falta de nivel inventivo, es claro que el documento D1 no se debe considerar dentro del estado de la técnica para evaluar dicho requisito toda vez que de dicho documento se publicó con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada en la presente solicitud (Febrero 12, 2003).

84
sa

Por lo tanto, el documento citado no puede ser considerado como una anterioridad válida que pueda afectar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

4.2 Con el fin de adelantar el trámite de este asunto y con el fin de demostrar que la presente invención es inventiva aún frente al documento citado, nos permitimos señalar lo siguiente:

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con los artículos 14 y 18 de la Decisión 486:

"Artículo 14.- 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."(Subrayas fuera del texto)

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"El Examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica"¹;

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna **indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico**, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".* (Negrita fuera del texto).

Con respecto a la obligatoriedad de este Manual, respetuosamente ponemos de presente que la misma no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carácter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que éste último revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención.

¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 76.

90

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

A este respecto, consideramos pertinente poner de presente la cita del tratadista GOMEZ SEGADE, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999, en relación con el significado que la doctrina y la jurisprudencia le han dado a la característica de nivel inventivo.

"Tal y como lo establece GOMEZ SEGADE (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica."

Teniendo en cuenta el anterior planteamiento sobre lo que debe considerarse nivel inventivo, podemos concluir que una invención solamente cumplirá con este requisito cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado) y además no evidente para alguien del oficio normalmente versado en la materia.

A este respecto, es importante resaltar que para que un efecto mejorado sea considerado como una actividad conocida, lo importante es verificar si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera suficiente para reconocerla como su invención. Esto tiene mucha influencia para decidir el alcance de protección de una invención o el estado de la técnica anterior para invenciones posteriores. Si un inventor anterior realmente conduce un experimento sobre su invención y la describe como un ejemplo, su invención estaría comprendida dentro del alcance del derecho del inventor y posteriores inventores no podrían tener ningún derecho sobre esta.

Sin embargo, si un inventor anterior describió su especificación muy ampliamente sin experimentos o confirmación real sobre los efectos, el alcance del derecho del inventor anterior debe estar restringido, y también se le debe otorgar una compensación a un inventor posterior que descubra nuevos hechos (efectos mejorados) a la invención anterior para contribuir con el desarrollo de la tecnología. Sin tal consideración, si todos

91
x

los derechos se deben dar al inventor anterior solo porque él describió muy ampliamente esta especificación esto desalentaría a posteriores inventores ya que impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para una nueva creación al respecto; y adicionalmente esto propiciaría que los inventores describieran sus especificaciones de manera muy amplia.

Del mismo modo, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente al documento D1 citado por su Despacho. Veamos:

D1 se refiere a hidratos cristalinos de derivados de anilida de ácido nicotínico (boscalida). Dichos hidratos son muy diferentes de la modificación cristalina II del anhidrato de boscalida de acuerdo con la presente invención, tal como se puede observar en la siguiente tabla:

Tabla 1. Propiedades físicas.

Propiedad física	D1	Presente solicitud
Punto de fusión(°C)	145.2 °C	147.2 °C
Bandas IR(cm-1)	1660, 3391, 800	868, 917, 1675

Adicionalmente, es importante resaltar que el hidrato de acuerdo con D1 puede ser obtenido por disolución en un solvente orgánico soluble en agua seguido de la precipitación del hidrato adicionando agua (ver reivindicación 3 de D1), mientras que la forma cristalina II del hidrato de boscalida de acuerdo con la presente invención es obtenida por disolución del anhidrato previamente conocido (modificación I) en un solvente orgánico polar o un hidrocarburo aromático, seguido de la precipitación del anhidrato de la forma II enfriando el solvente.

Así entonces, es claro que D1 se refiere a una modificación cristalina de boscalida y a un proceso diferente del revelado en la presente solicitud y por tanto no revela la misma materia objeto de invención del nuevo pliego reivindicatorio.

En efecto, ambas invenciones se refieren a diferentes objetos de invención. Veamos:

En D1, el objetivo es proporcionar formulaciones líquidas amigables con el medio ambiente de derivados de bifenil nicotinilida de fórmula I. Lo anterior, con el fin de mejorar las propiedades de manejo y dosificación y reducir el polvo y la exposición de los trabajadores a este en comparación con formulaciones secas tales como gránulos o polvos.

92
28

En contraste, la presente invención tiene objetivo proporcionar formulaciones sólidas mejoradas, tales como gránulos secados por pulverización o gránulos extruidos dispersables en agua, que superen problemas como la formación de cristales de boscalida no deseados durante su aplicación y el bloqueo de los filtros en aparatos de aplicación cuando se usa el anhidrato de boscalida de la modificación I conocido en el estado del arte (ver página 1, línea 29-página 2, línea 7 de la solicitud internacional).

Teniendo en cuenta lo anterior, en la presente invención se modifica el ingrediente activo (boscalida) de tal forma que puede ser usado en gránulos dispersables en agua, los cuales pueden ser diluidos con agua o ser mezclados con solventes que contienen preparaciones para la protección de cultivos, tales como concentrados en emulsión.

Sorprendentemente, se encontró que este objetivo se logra con la novedosa modificación cristalina II que funde a 147-148°C y adicionalmente que dicha forma cristalina muestra escasamente un crecimiento de cristales en la presencia de solventes (página 2, líneas 6-7). Esto se muestra con la compatibilidad del tanque de mezcla y con los ensayos de almacenamiento descritos en la página 6 de la solicitud internacional.

Específicamente, la formulación B que comprende la modificación cristalina de acuerdo con la presente invención es estable alrededor de 7 días a temperatura ambiente e incluso a elevadas temperaturas (40°C), con la cual solo cantidades insignificantes (0.1% o menor) de residuos permanecen en el tamiz de 75µm. En contraste, con la formulación A de acuerdo con el estado del arte, es decir, con la modificación cristalina allí revelada, permanecen grandes cantidades de residuos (en el rango de 13 a 20%) en el tamiz de 75µm.

Por último, mi representada desea señalar que una persona versada en la materia sabe que por aplicabilidad y compatibilidad del tanque de mezcla de gránulos dispersables en agua de ingredientes activos para la protección de cultivos, es esencial asegurar partículas muy finas de ingredientes activos incluso luego de la preparación del licor de pulverización mediante dilución con agua y mezcla con solventes conteniendo formulaciones líquidas. El licor de pulverización necesita estar estable, sin crecimiento de cristales, para asegurar un rendimiento biológico óptimo y evitar problemas serios de aplicación para el usuario.

Por ejemplo, en aplicaciones de aspersión de productos para protección de cultivos que son llevadas a cabo a presión a través de boquillas finas, es necesario tener partículas de tamaño muy fino ya que de lo contrario las boquillas pueden obstruirse con los licores de pulverización que contienen una cantidad de partículas con mayor tamaño de partícula. Lo anterior conduciría a la pérdida completa del rendimiento biológico, debido a la cantidad reducida de ingredientes activos al pasar por el tamiz y/o la boquilla y bloqueo de los mismos.

Adicionalmente, se vería incrementado el tiempo de proceso y la contaminación ambiental debido al enjuague excesivo del equipo.

Así entonces, D1 divulga hidratos de derivados de nicotinánilida tales como boscalida, pero este documento no menciona cómo producir la modificación cristalina II del anhidrato

o cómo mejorar el almacenaje y la aplicación de formulaciones sólidas bajo las dificultades técnicas mencionadas anteriormente.

Asimismo, dicho documento tampoco sugiere el uso de modificaciones cristalinas novedosas del anhidrato de la boscalida para producir formulaciones sólidas.

Por lo tanto, la presente solicitud se debe tener como inventiva frente a D1, ya que las características técnicas de la forma cristalina acá reivindicada no son reveladas explícitamente en dicho documento y adicionalmente una persona versada no estaría motivada a preparar un anhidrato de la modificación cristalina II de acuerdo con la presente invención a partir del anhidrato I, la presente solicitud también se debe tener como inventiva frente a D1. Lo anterior, si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente es D1.

Adicionalmente, mi representada presenta anexo al presente memorial pruebas adicionales realizadas al anhidrato acá reivindicado de difracción de rayos X con los cuales se demuestra que efectivamente la forma cristalina acá reivindicada se diferencia de aquellas conocidas en el estado del arte.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Copias de partes del texto: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry".
- Datos de difracción de rayos X.

Señora Directora,

Ver Anexo
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. 23.555

94
ata

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: 67056 Ludwigshafen, Alemania

Domicilio: Ludwigshafen, Alemania

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 05.088.317

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____

Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☐ Poderes, si fuere el caso

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

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Paez

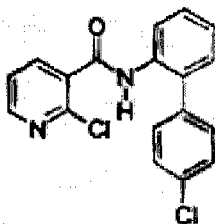
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

96
96

REIVINDICACIONES.

1. 2-cloro-N-(4'-clorobifenil-2-il)-nicotinamida monoclinica de fórmula I:



caracterizado porque funde a los 147 - 148°C y en el espectro infrarojo muestra al menos una de las siguientes bandas características: 868cm⁻¹, 917cm⁻¹ y 1675cm⁻¹.

2. Procedimiento para la preparación del compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque
- a) se disuelve 2-cloro-N-(4'-clorobifenil-2-il)-nicotinamida monoclinica de fórmula I, que funde a los 144 - 145°C, en un disolvente polar prótico seleccionado de alcoholes, glicoles, cetonas, éteres, ésteres, amidas, dimetilsulfóxido o mezclas de éstos o en un hidrocarburo aromático seleccionado de benceno, tolueno y xileno a una temperatura entre 20 a 50 °C, y
 - b) se separa del disolvente por cristalización tras habérselo enfriado temperaturas entre 0 a 30°C.
3. Procedimiento para la preparación del compuesto I de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque como disolventes polares próticos se emplean alcoholes, ésteres o cetonas.
4. Procedimiento para la preparación del compuesto I de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque como alcohol se emplea el metanol o el etanol.
5. Procedimiento para la preparación del compuesto I de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa a) se disuelve el compuesto de fórmula I a una temperatura de entre 40°C y 115°C.

- 97
ax
6. Composiciones fungicidas **caracterizada** porque contienen el compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y aditivos inertes.
 7. Composiciones fungicidas de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizadas** porque contienen de 0,1a 95% en peso del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

MGM\MGM\ID-177386\WPCL0361

1. Characterisation of the boscalid polymorphic crystal forms by Fourier transformation infrared (FT-IR) spectroscopy

Crystalline forms used for characterization:

- a) Anhydrate modification I according to prior art CO 92371115 (EP-A 0545099) (black lines in the spectra below)
- b) Hydrate form according to prior art D1 CO-04-27791 (WO 03/029219) (red lines in the spectra below)
- c) Anydrate modification II according to the present invention (blue lines in the spectra below)

Fig. 1 FT-IR spectra of boscalid polymorphs between 1700 and 1100 cm^{-1}

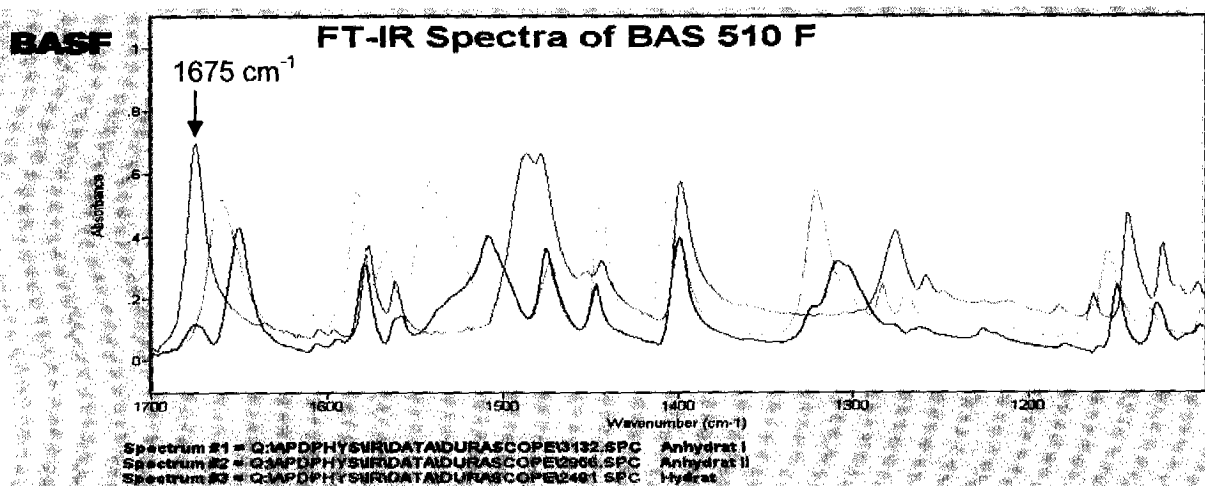
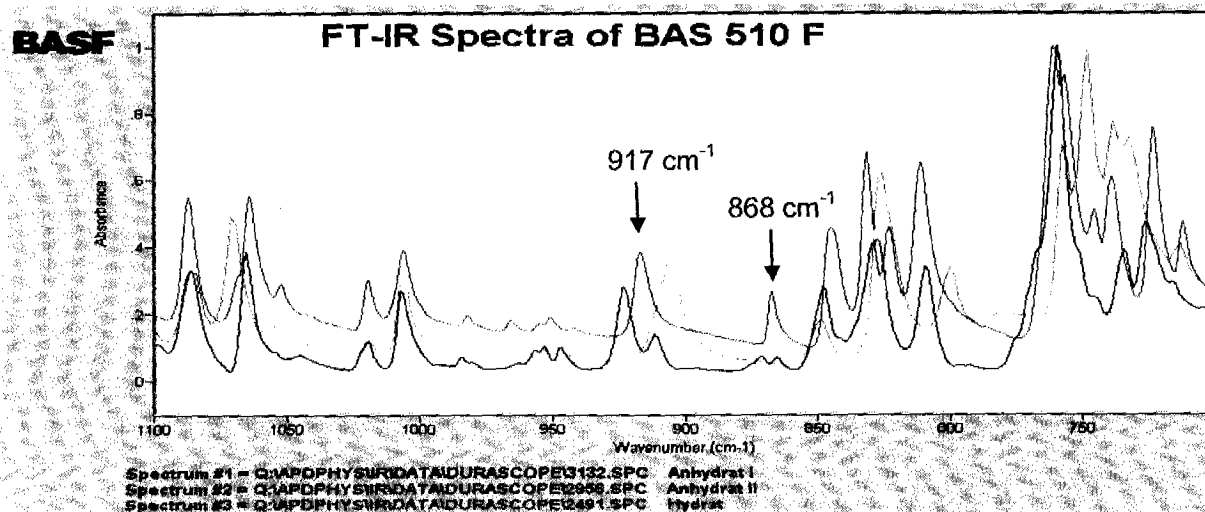


Fig. 2 FT-IR spectra of boscalid polymorphs between 1100 and 700 cm^{-1}



Typical Infrared absorption bands characteristic for each polymorph:

Anhydrate form I : 924 cm^{-1} , 1310 cm^{-1} und 1650 cm^{-1}

Hydrate form : 800 cm^{-1} , 904 cm^{-1} , 1322 cm^{-1} und 1660 cm^{-1}

Anhydrate form II : 868 cm^{-1} , 917 cm^{-1} und 1675 cm^{-1}

Related Titles

R. J. D. Tilley

Understanding Solids

The Science of Materials

2005

ISBN 0-470-85276-3

H. U. Blaser, E. Schmidt (Eds.)

Asymmetric Catalysis on Industrial Scale

Challenges, Approaches and Solutions

2004

ISBN 3-527-30631-5

H. J. Scheel, T. Fukuda

Crystal Growth Technology

2004

ISBN 0-471-49524-7

P. Barnfield

Research and Development Management in the Chemical and Pharmaceutical Industry

2003

ISBN 3-527-30667-6

F. Schüth, K.S.W. Sing, J. Weitkamp (Eds.)

Handbook of Porous Solids

5 Volumes

2002

ISBN 3-527-30246-8

Polymorphism

in the Pharmaceutical Industry

Edited by
Rolf Hilfiker



**WILEY-
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

100

100

Editor

Dr. Rolf Hilfiker
Solvias AG
Klybeckstrasse 191
4002 Basel
Switzerland

All books published by Wiley-VCH are carefully produced. Nevertheless, authors, editors, and publisher do not warrant the information contained in these books, including this book, to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate.

Library of Congress Card No.: applied for

British Library Cataloguing-in-Publication Data:
A catalogue record for this book is available from the British Library

Bibliographic information published by
Die Deutsche Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data is available in the Internet at <http://dnb.ddb.de>

© 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany

All rights reserved (including those of translation in other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Cover illustration SCHULZ Grafik-Design, Fußgönheim

Typesetting K+V Fotosatz GmbH, Beersfelden

Printing betz-druck GmbH, Darmstadt

Binding J. Schäffer GmbH, Grünstadt

Printed on acid-free paper

Printed in the Federal Republic of Germany

ISBN-13: 978-3-527-31146-0

ISBN-10: 3-527-31146-7

Contents

Preface XV

List of Contributors XVII

1	Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical Products	1
	<i>Rolf Hilfiker, Fritz Blatter, and Markus von Raumer</i>	
1.1	Introduction	1
1.2	Drug Discovery and Development	4
1.3	Bioavailability of Solids	6
1.4	Phases of Development and Solid-state Research	7
1.4.1	Salt Selection	8
1.4.2	Polymorph Screening	9
1.4.3	Crystallization Process Development	12
1.4.4	Formulation	13
1.4.5	Method Development	14
1.5	Solid-state and Life Cycle Management	15
1.6	Conclusions	15
	<i>References</i>	17
2	Thermodynamics of Polymorphs	21
	<i>Sachin Lohani and David J. W. Grant</i>	
2.1	Introduction	21
2.2	Structural Origin of Polymorphism	22
2.3	Thermodynamic Theory of Polymorphism	22
2.4	Thermodynamic Relationship Between Polymorphs: Enantiotropy and Monotropy	24
2.4.1	Energy–Temperature Diagrams	24
2.4.2	Pressure–Temperature Diagrams	28
2.4.3	Inversion of Polymorphic Behavior	30

5.3.7

Enantiomers and Racemates

The bioavailability of a pharmaceutical drug substance may also be affected by the crystal form of an optical isomer. There are two principal types of crystalline racemates [48, 49]. Firstly conglomerates, which are a simple juxtaposition of crystals of two enantiomers (optical isomers). They are mixtures separable by physical means. Secondly, there are the much more common racemic compounds, whose crystals contain two enantiomers in equal numbers within the unit cell. The mid-infrared (and Raman) spectra of enantiomers in conglomerates are superimposable, since the arrangement of neighboring atoms in a pair of enantiomers is the same. The spectra are also indistinguishable from that of the conglomerate. While 90% of racemates occur as a racemic compound rather than a conglomerate [50], the production of pure enantiomers of drugs is of growing importance in the pharmaceutical industry. In racemic compounds the spectrum will differ significantly from that of the two enantiomers. A much-studied [51, 52] example is mandelic acid.

A cursory look at the mid-infrared spectra of Fig. 5.13 shows that the spectra of mandelic acid enantiomers are virtually identical (which they are) and differ little from the spectrum of the racemic compound. However, closer inspection shows that the OH and carbonyl bands are slightly shifted in the spectrum of the racemic compound and that there are significant differences in the 1500 to 1100 cm^{-1} fingerprint region, which reflect changes in the crystal structure. Indeed the crystal structure shows that the common carboxylic acid dimer is not

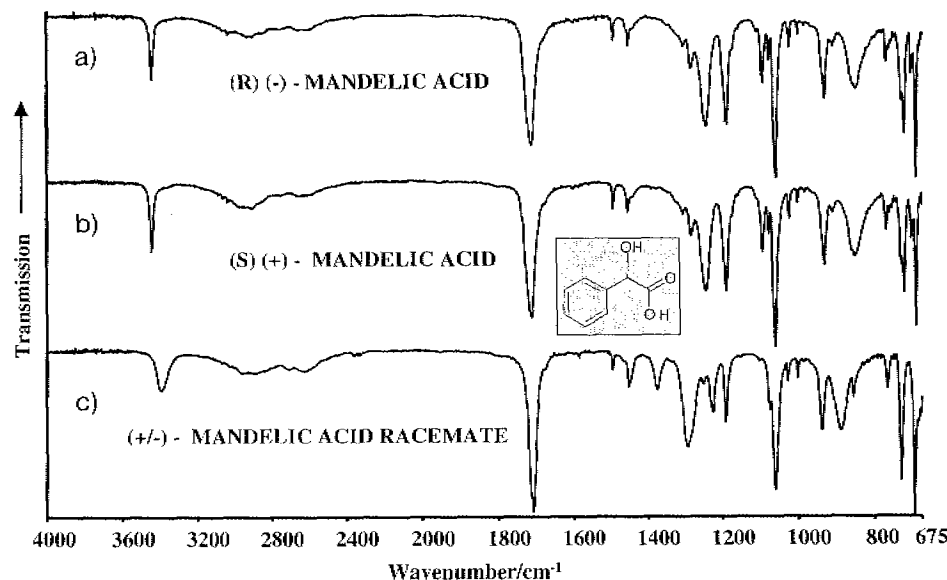


Fig. 5.13 ATR mid-infrared solid-state transmission spectra of the enantiomers (a) and (b), and racemate (c) of mandelic acid.

formed; this accounts for the shift in the broad band in the 900 cm^{-1} region. Consideration, therefore, must also be given to the appropriate use of other techniques, such as X-ray diffraction, to check whether racemates have been formed – the spectral differences observed in the fingerprint region could be interpreted as being due to polymorphism, or other crystal effects.

5.3.8

Tautomerism

The effects described so far have been largely due to molecular interaction and changes in physical state. However, structural changes can take place within the molecule, which also affect the spectra. The study of reactions by following the appearance or disappearance of a particular band associated with a specific chemical group is quite common. Rates of reaction and kinetic studies are also of particular importance in pharmaceutical plant design, and in process development. Another equilibrium state that can also be studied by vibrational spectroscopy is tautomerism. NMR is more sensitive for quantitative studies, but vibrational spectroscopy can easily and sensitively study the solid state [40].

The most frequently encountered tautomer is the keto-enol transform. The keto form is characterized readily in the mid-infrared by a strong $>\text{C}=\text{O}$ group absorption band, usually in the region 1780 to 1700 cm^{-1} , while a broad $-\text{OH}$ band in the region 3500 to 3200 cm^{-1} distinguishes the enol form.

5.3.9

Summary

Vibrational spectroscopy is most commonly thought of as a tool for identifying chemical groups or identifying materials. The fact that the whole molecule vibrates makes the spectrum sensitive to both the physical and chemical environment. As we have discussed, these factors need to be considered before attempting to interpret the spectra.

5.4

Examples and Applications

There are many examples in the patent literature of mid-infrared spectra being provided as part of a definitive portfolio of analytical data for a particular polymorphic form of a drug substance. Data from both vibrational spectroscopy techniques are also commonly debated and presented as evidence within litigation between manufacturers of pharmaceutical products. In addition, of course, mid-infrared spectra are used as one of several physicochemical measurements for supplying supporting documentation in new drug manufacturing submissions to Regulatory authorities. It would be easy to fill this section with comparative spectra showing how selected polymorphs of a particular molecule may

be distinguished readily by their vibrational spectra. A few will be given, but we feel it much more useful to consider some experimental precautions that must be made, and how perhaps more can be extracted from spectra than just a simple form fingerprint. The application examples cited in this section will be mostly from relatively recent studies; more extensive references to studies of polymorphism using vibrational spectroscopy may be found in [43] and [46].

5.4.1

Polymorphism

As mentioned elsewhere in this book, the different molecular packing associated with different polymorphs of a drug substance can give rise to different physical properties that cause different behavior, such as dissolution rate, and consequently have a significant effect on a drug substance's bioavailability and its effective clinical performance. The study, characterization and understanding of the solid form (polymorphs, solvates and hydrates) are therefore of major importance within the pharmaceutical industry. Mid-infrared and Raman spectroscopy are both key tools in these areas, offering not only form fingerprinting but in some circumstances also insights into the crystalline arrangements of molecules.

A detailed investigation into different polymorphic modifications of the anti-convulsant drug carbamazepine (CBZ) was reported in 2000 [29]. A combination of techniques was used, including FTIR, hot-stage FTIR thermomicroscopy, XRPD, DSC and hot-stage microscopy. For the FTIR study, samples were examined both in transmission, as KBr discs, and by diffuse reflection. In the latter approach, the samples were ground gently with KBr and examined directly as a fine-powder mix, thereby avoiding extended mechanical grinding of the sample and any pressure necessary to form a disc. In this particular instance, however, no discernible differences were reported between corresponding spectra from the two mid-infrared sample preparation techniques. The "Experimental" section [29] stated that "the samples were ground gently with KBr and analyzed directly in the diffuse reflection mode, thus mechanically avoiding polymorphic transitions induced by extended grinding". More aggressive grinding might have led to an induced transformation, e.g., differences have been noted relating to a phase change between transmission spectra recorded from samples prepared as mulls when using preparations from more gentle hand-ground (agate pestle and mortar) and vibrator-ground (metal capsule with a steel ball) samples of Amphotericin B [53]. Here, the more aggressive vibrator-grinding promoted a transition from a crystalline to an amorphous phase. The FTIR spectra of Forms I, II and III of anhydrous CBZ are easily differentiated [29] (Fig. 5.14). Substantial differences are seen between the commercial form, Form III, and Form I. Of particular note is the lower position of the -NH stretching vibration band, appearing at 3464 cm^{-1} in Form III and 3473 cm^{-1} in Form II, indicating a stronger intermolecular hydrogen bond in Form III. Enantiotropic transformations between Forms III and I and between Forms II and I at elevated temperatures were also studied by hot-stage FTIR thermomicroscopy. In Form I, the

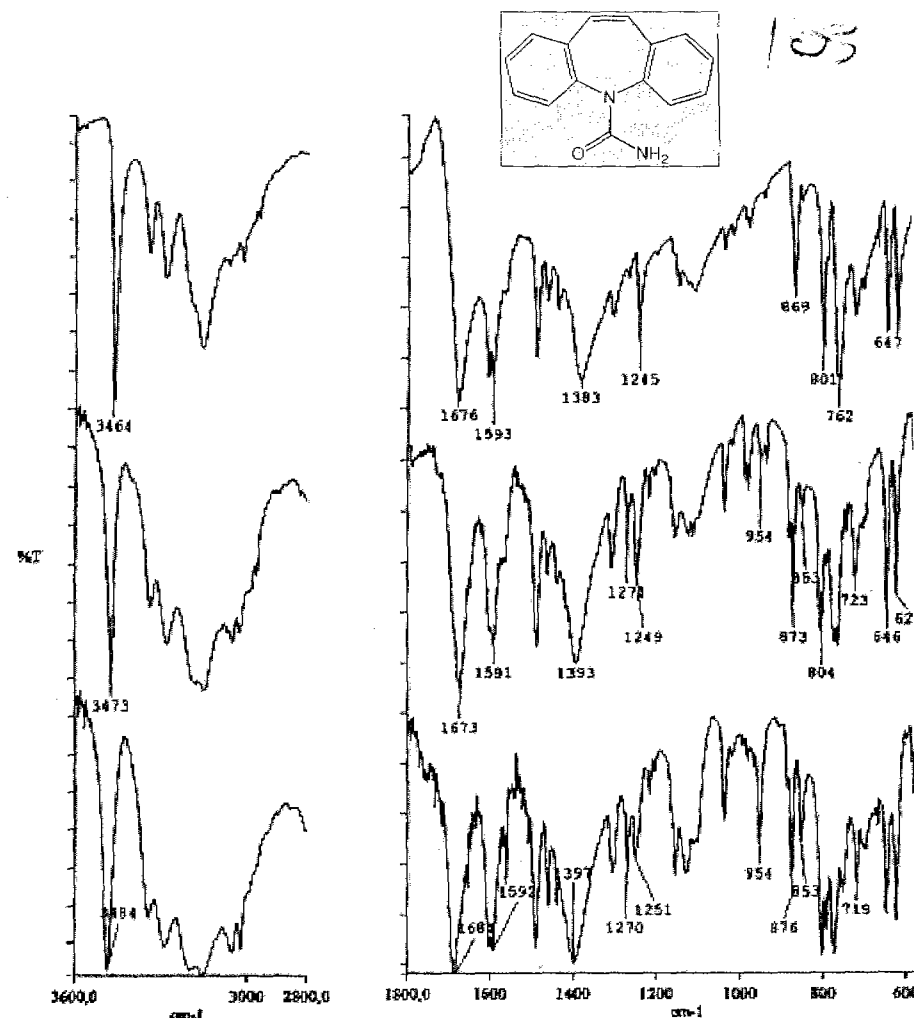
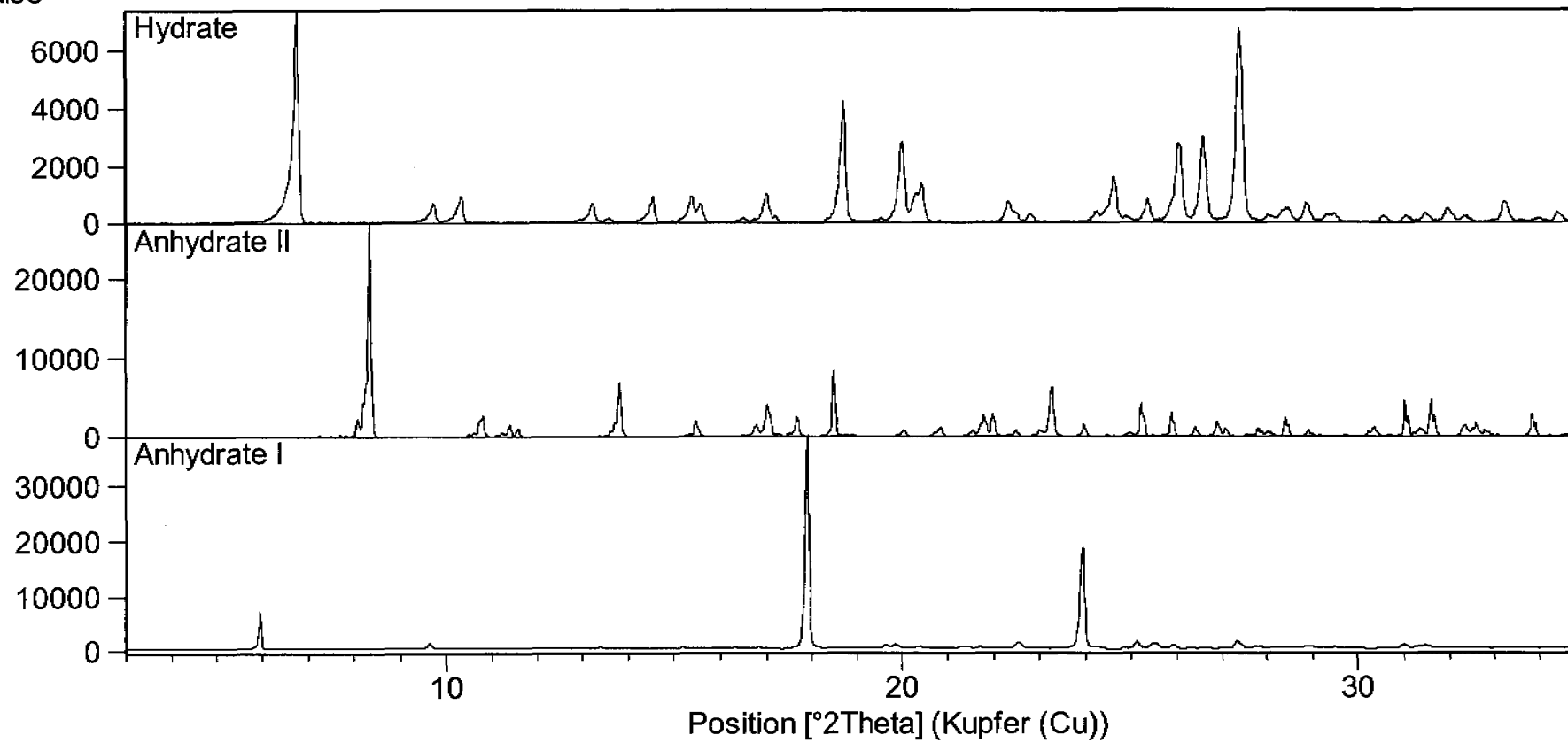
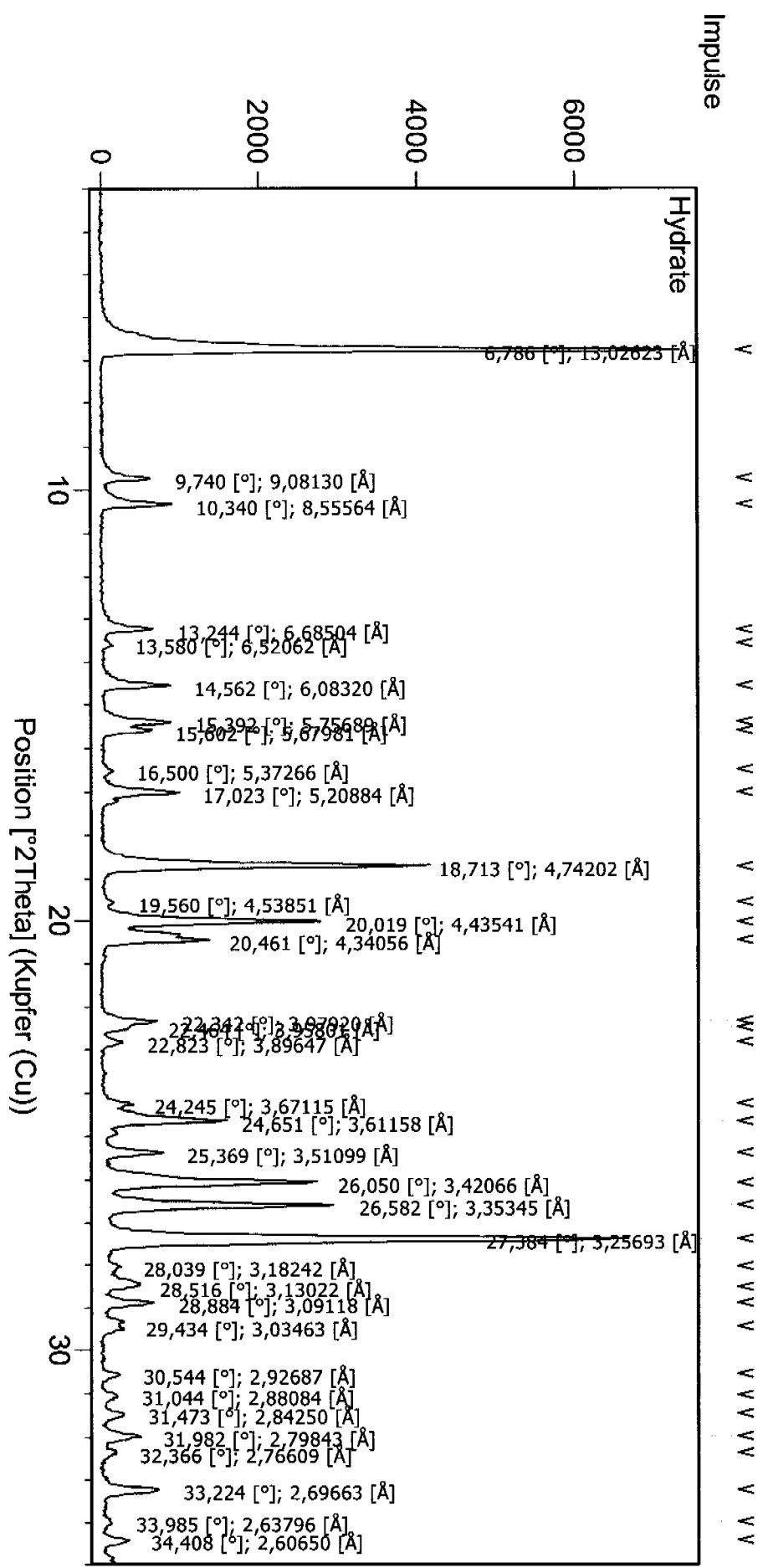


Fig. 5.14 FTIR spectra of anhydrous carbamazepine polymorphs; top: Form III; middle: Form II; bottom: Form I. (Reproduced from [29], Copyright ©2000, with permission from Elsevier).

-NH stretching vibration occurs at 3484 cm^{-1} , which in this case is in line with Burger's infrared rule as this, having the highest wavenumber band, i.e., the least strongly bonded -NH group, is the least stable form (strictly at zero degrees) [46]. A more recent study of CBZ reported the mid-infrared spectrum of a fourth anhydrous polymorph, Form IV [54]. FT-Raman spectroscopy has also been used to study the kinetics of the solid-state transformation between CBZ Form III and Form I [55]; spectra were collected *in situ* during isothermal heating from samples contained within an environmental chamber. Szelagiewicz et al. [32] used a dispersive Raman spectrometer in their thermomicroscopy

Impulse

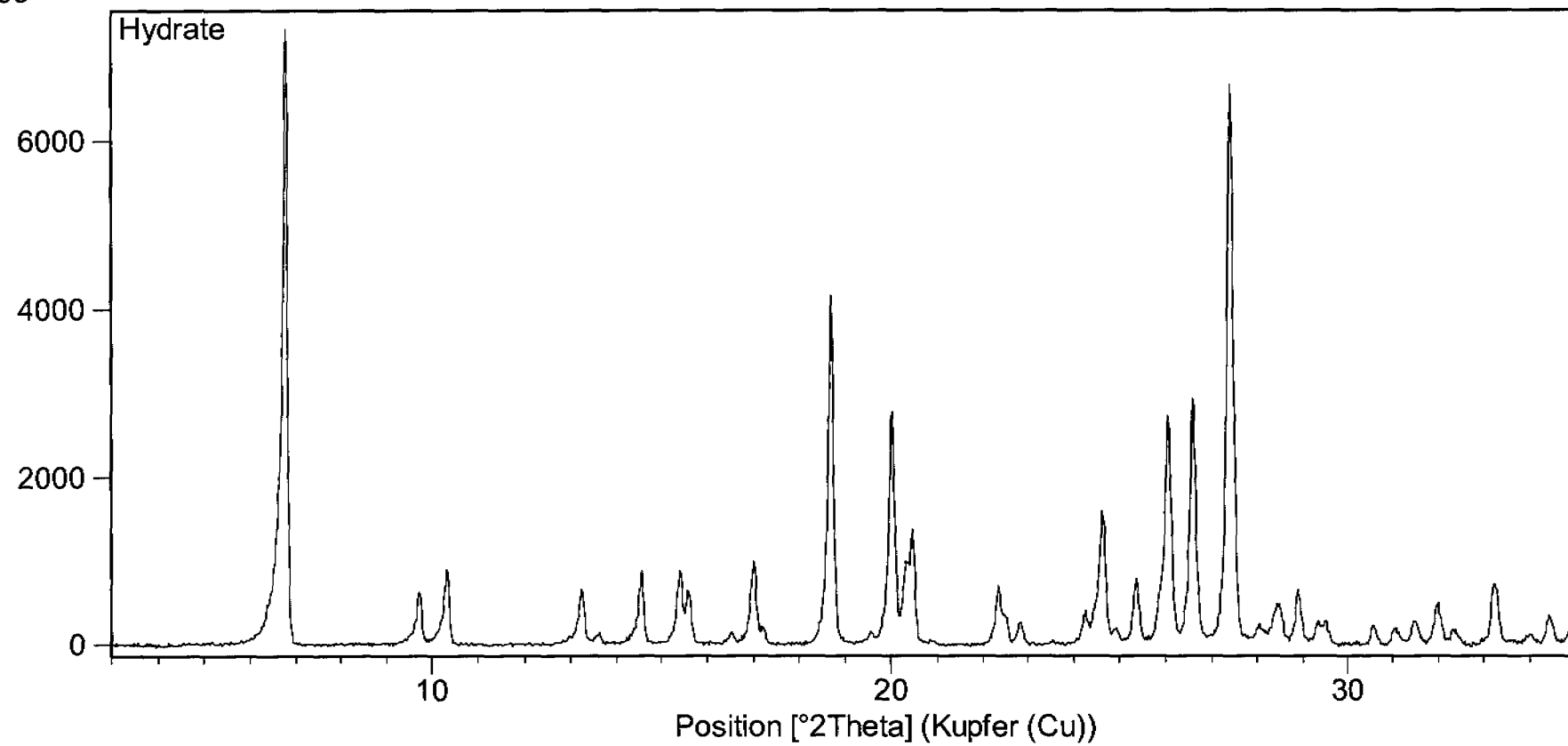




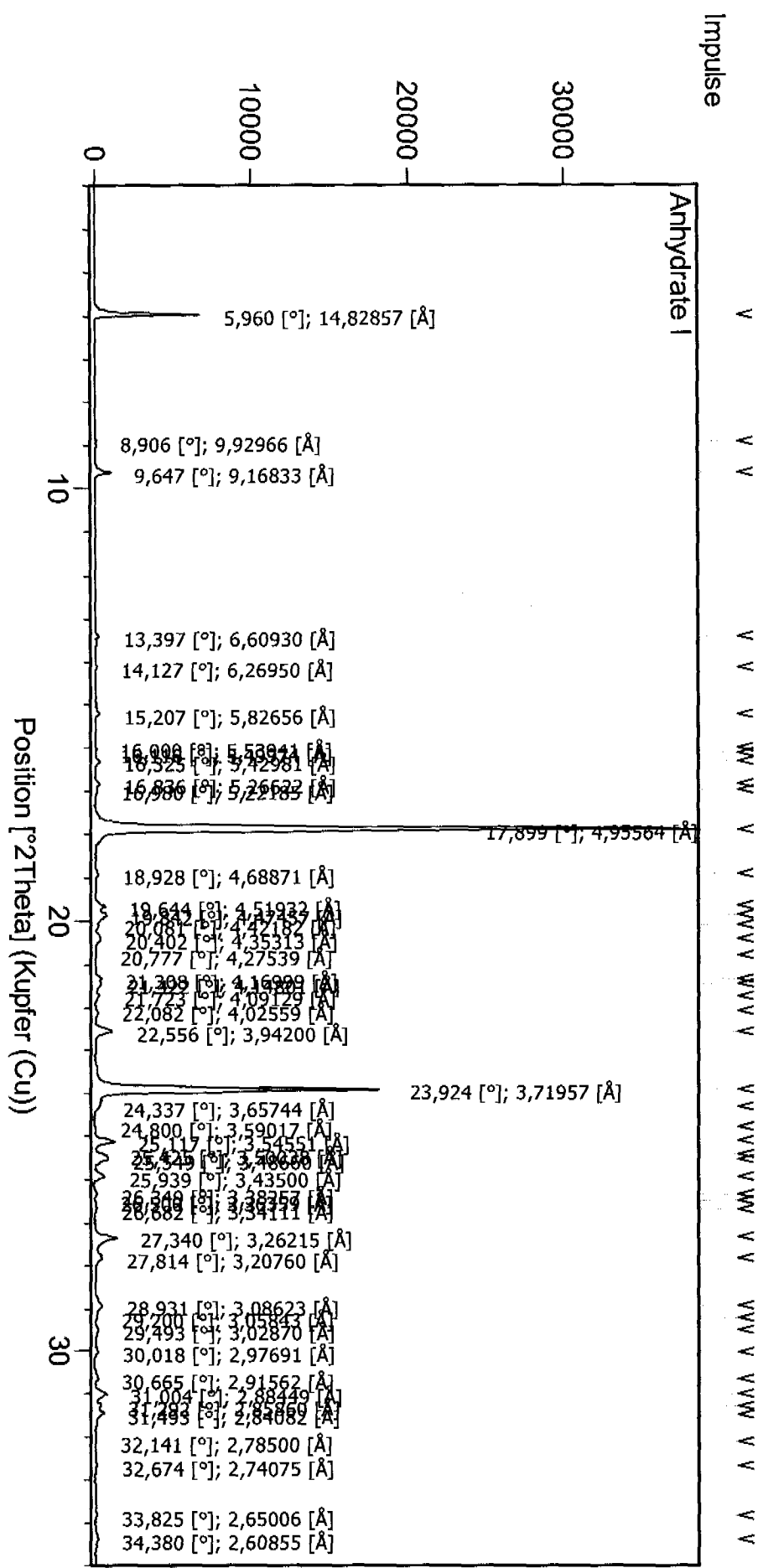
907

106

Impulse



207

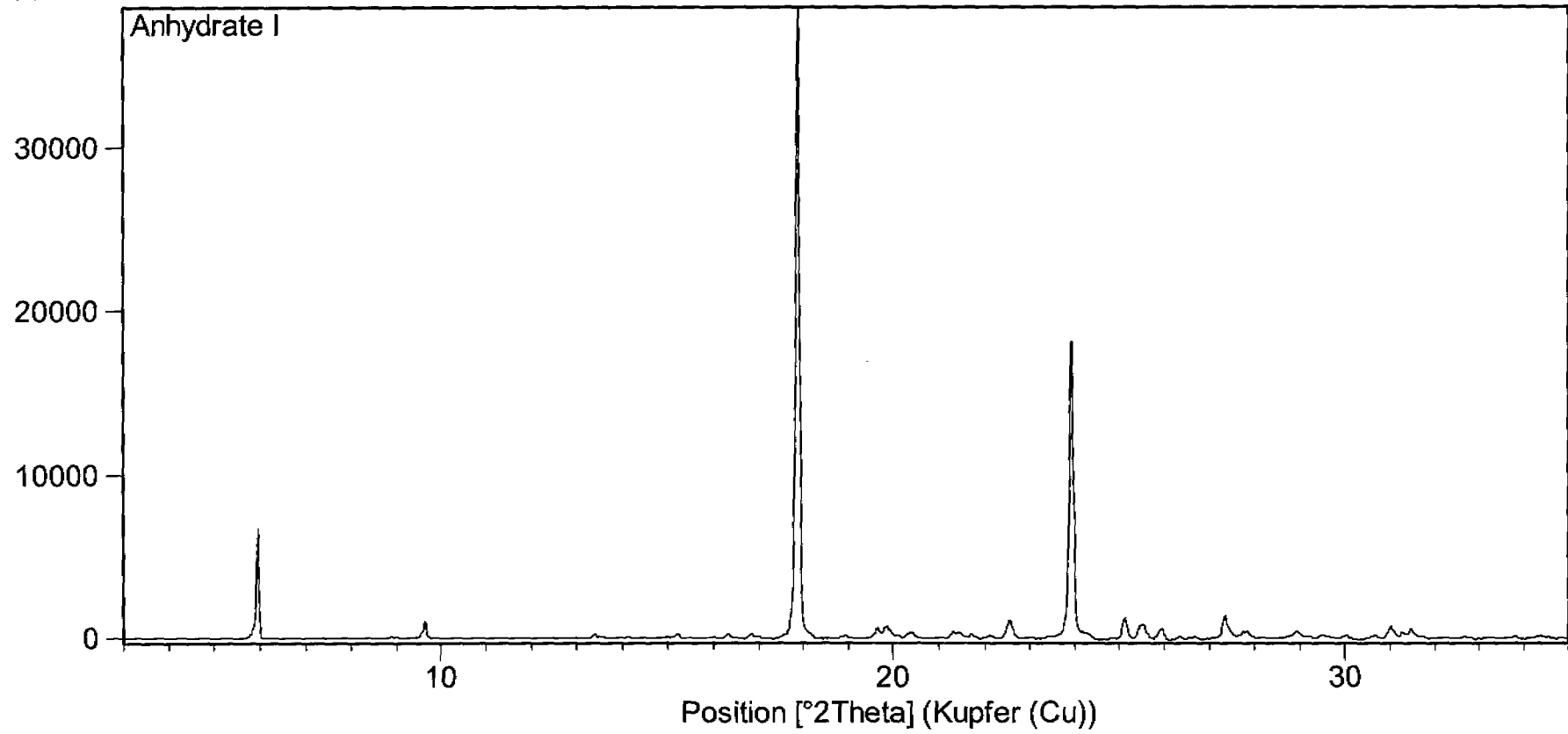


107

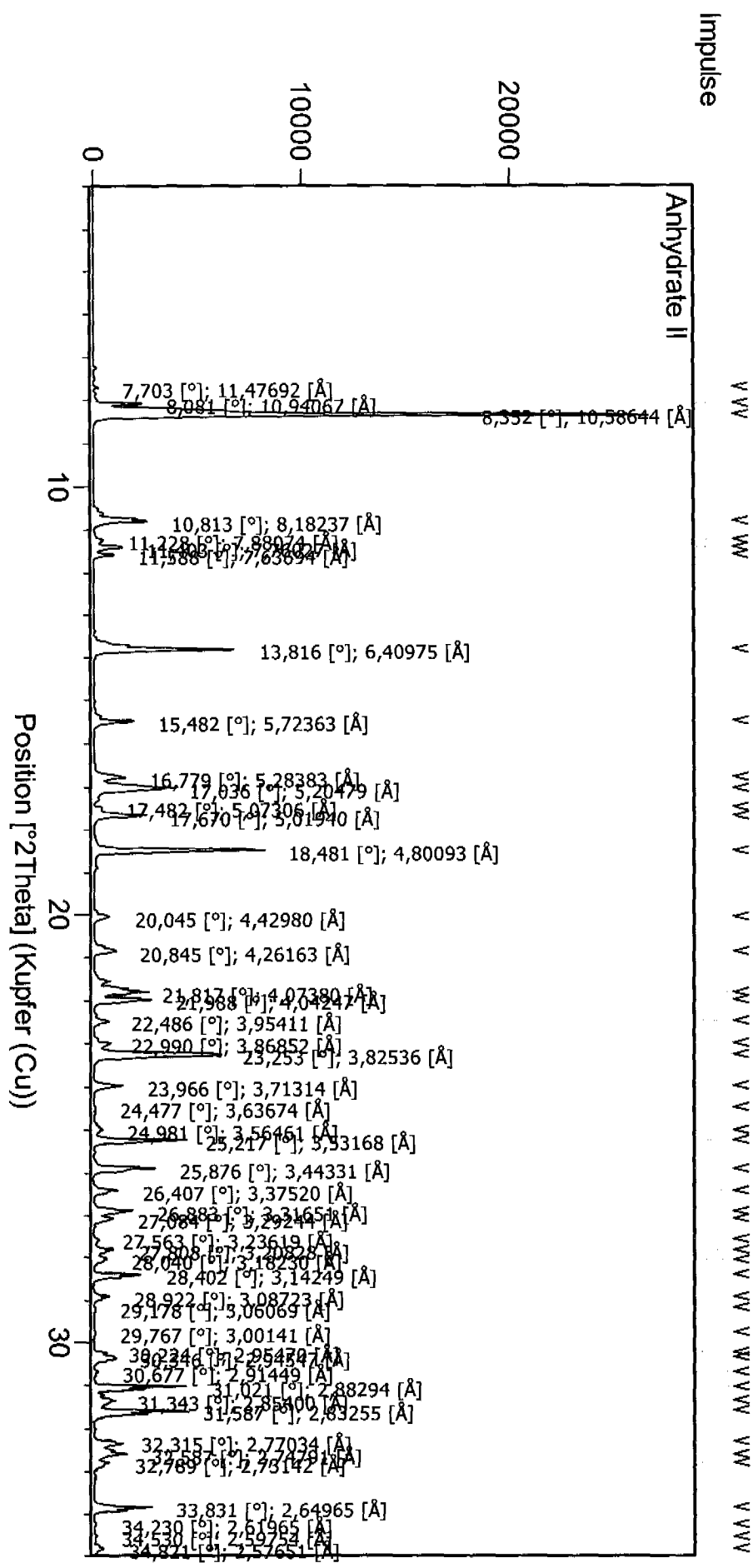
108

108

Impulse



109

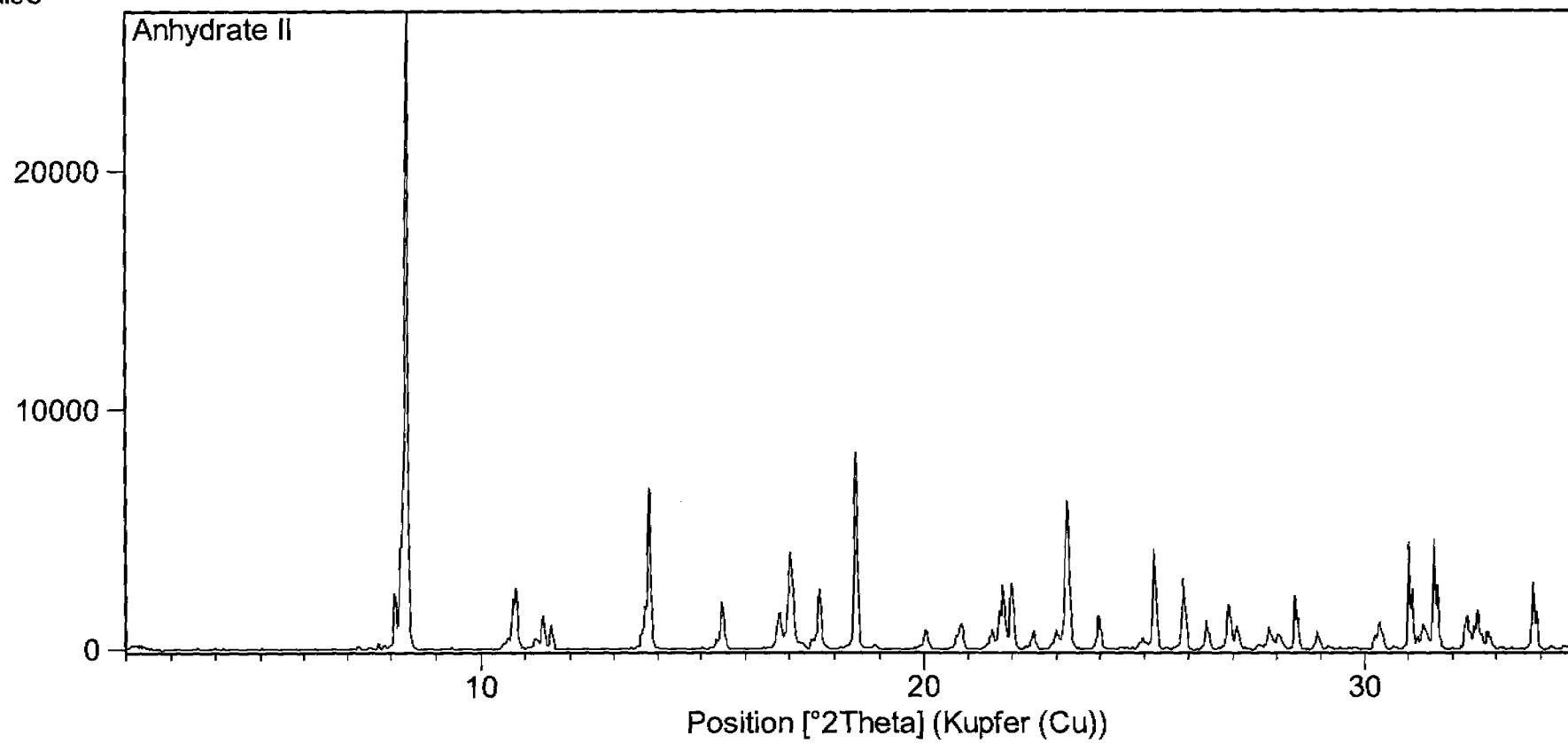


109

34

110

Impulse



111
HT

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

202085
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05088317
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional: PCT/EP2004/000703
Fecha de Presentación Internacional: 2004-01-28

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:

1. Documentos estudiados

Capítulo descriptivo: Folios 34 a 41 y 44 tal y como fueron presentados.
Capítulo reivindicatorio: Folios 42 a 43 tal y como fueron presentados.
Folios 70 a 71 segunda modificación.
Prioridad: Folio 1 DE 10307751,0 2003-02-14.
Respuesta del solicitante: Folios 63 a 68.
Segunda respuesta del solicitante: Folios 89 a 93 y 98 a 110.
Nuevo capítulo reivindicatorio: Folios 96 a 97.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

Nueva modificación cristalina del anhidrato de boscalida. Folio 1.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a la 2-cloro-N-(4'-clorobifenil-2-il)-nicotinamida monoclinica de fórmula (I) caracterizada porque funde a los 147-148°C, así como un procedimiento para su obtención.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC C07D 213/82; A01N 43/40.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D 486)

La descripción de la solitud no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión. Así como tampoco presenta información suficiente para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla.

Es claro que los polimorfos son compuestos con la misma estructura molecular pero con diferentes estructuras cristalinas. De este modo para demostrar la novedad de un polimorfo, la descripción deberá divulgar la demostración completa de la estructura cristalina del polimorfo de interés.

Dicha demostración corresponde a una serie de estudios analíticos los cuales en conjunto (no basta con solo uno de ellos) demuestren la existencia y la novedad del polimorfo. Entre dichas técnica analíticas, se pueden citar por ejemplo: Difracción de Rayos X sobre monocristal, Difracción de Rayos X en polvo, RMN en estado sólido, Infrarrojo, Espectroscopia Raman, Microscopia electrónica, Métodos Termo analíticos (Calorimetría Diferencial de barrido – DSC), Análisis Termo gravimétrico (TGA), Análisis Térmico Diferencial (DTA).

Sin embargo, la descripción inicialmente presentada no tiene información suficiente, para la caracterización completa del polimorfo de interés. Las tres bandas en el infrarrojo medio, el punto de fusión y los datos cristalográficos básicos no son suficientes para caracterizar de forma inequívoca el polimorfo.

Pero además de lo anterior, no hay información acerca de la pureza de las muestras, sometidas a las pruebas analíticas realizadas, y las condiciones experimentales de tales pruebas analíticas en las descripciones. Cualquier técnico medio sabe que las mediciones analíticas son altamente sensibles y cualquier impureza puede afectar el resultado y su interpretación. De esta forma para asegurar que los resultados observados corresponden específicamente a la modificación (II) de interés, era totalmente indispensable la información acerca de la pureza de la muestra.

Ahora bien, respecto al proceso de obtención de la forma cristalina de la modificación (II), hay que decir que la información presentada no es suficientemente clara y completa para su comprensión. La información de la descripción es insuficiente para que un técnico medio en la materia pueda reproducir la invención.

El proceso de preparación de un polimorfo debe ser claro y detallado para permitir que un experto en la materia pueda reproducir la invención, es decir llegar a la misma forma polimórfica.

La divulgación inicial presenta de forma general un proceso de re-cristalización de la modificación (I) para la obtención de la semilla de la modificación (II) y luego un proceso de re-cristalización utilizando la semilla obtenida. No obstante las condiciones de proceso son presentadas de forma general e imprecisa.

Las condiciones de proceso tales como: concentraciones de diferentes soluciones, solventes, tasas de enfriamiento, tiempo necesario para observar la cristalización, temperatura, velocidad de agitación, condiciones ambientales e inclusive la forma y las dimensiones del recipiente de cristalización son totalmente

indispensables para la ejecución del proceso, puesto que afectan directamente el proceso de formación del cristal.

Cualquier técnico medio en la materia sabe que un proceso de re-cristalización se puede perturbar fácilmente por muchos factores; por ejemplo el factor ambiental, no es lo mismo realizar un proceso de re-cristalización a nivel del mar que a 3000m sobre el nivel del mar.

Por último se observa la falta de información suficiente, con respecto a la composición fungicida que contiene la forma cristalina de la modificación (II).

Los procedimientos de preparación de las suspensiones son presentados de forma general y no contiene información suficiente para que un técnico medio los pueda reproducir y asegurar los mismos resultados. Por ejemplo en lo que respecta a las condiciones de concentración, velocidad de la molienda, condiciones de secado y proceso de granulación.

Asimismo la divulgación inicial debió haber presentado datos que demuestren la estabilidad del polimorfo durante el proceso de obtención de la composición en la forma de interés.

En consecuencia la descripción no cumple con el requisito de claridad y/o divulgación completa lo que haría difícil su comprensión y ejecución de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En concordancia con lo anterior, la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio no está definida y por lo tanto no es clara. Ni el punto de fusión, ni las tres bandas en el IR caracterizan inequívocamente el cristal del compuesto 2-cloro-N-(4'-clorobifenil-2-il)-nicotinamida monoclinica de fórmula (I). Tal como se indicó anteriormente son necesarios más estudios analíticos, que en conjunto demuestren la existencia y la novedad del polimorfo.

Ahora bien, el procedimiento de obtención del cristal, que como un todo sigue siendo una generalización amplia sin sustento en la descripción, presenta ahora una restricción que no se encuentra sustentada en la descripción. El intervalo específico 20 a 50°C no había indicado en la divulgación inicial. El solicitante solo puede reclamar aquella materia que este en la solicitud.

Por último, la composición reivindicada, también resulta ser una generalización sin sustento en la descripción. No hay evidencia suficiente en la descripción para reclamar una composición en cualquier presentación.

En conclusión el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 o art.22 Tratado PCT.

4. **Respuesta a los argumentos del solicitante**

- **Suficiencia y claridad**

El solicitante indica que:

"En primer lugar, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con la afirmación del Señor Examinador en relación con el hecho que las bandas del IR

no son propiedades inherentes de un compuesto y que no son valores característicos de una forma cristalina específica. Con el fin de sustentar lo anterior, se presenta anexo al presente memorial los espectros IR de la forma cristalina anhidratada de la boscalida (anhidrato II) de acuerdo con la presente invención y la forma cristalina conocida en el estado del arte. Estos espectros claramente muestran que las bandas IR a 868cm^{-1} , 917cm^{-1} y 1675cm^{-1} definen la forma cristalina de acuerdo con la presente invención y que por tanto, dichas bandas no son una propiedad inherente del compuesto boscalida como tal. "

Para lo cual hay que indicar que ni el un espectro infrarrojo completo ni mucho menos tres bandas escogidas por alguna razón, caracterizan de forma definitiva un polimorfo. Por lo tanto en una reivindicación de una patente no se considera el espectro infrarrojo, información suficiente para definir el cristal. Las tres bandas a las que se hace referencia no definen de forma absoluta la forma cristalina. La técnica del IR es una técnica complementaria.

Y se continúa argumentado que:

"Adicionalmente, presentamos anexo al presente memorial partes del texto: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", a partir de los cuales es claro que una forma de caracterizar cristales polimorfos de distintos fármacos es por medio de espectroscopia IR.... El espectro infrarrojo muestra no solo los enlaces característicos y los átomos del compuesto sino también la perturbación de las vibraciones debido a variaciones factores ambientales o conformacionales entre polimorfos que conduce a las diferencias en el espectro IR entre varios polimorfos del mismo compuesto."

Para lo cual hay que decir que la espectrometría infrarroja es una forma de caracterizar los cristales, sin embargo no es absoluta. La caracterización de un cristal requiere de más técnicas analíticas, tal como se indico arriba.

Ahora bien se le aclara al solicitante que la espectrometría infrarroja no muestra átomos; lo que se observa en un espectro, son las vibraciones de los enlaces, que evidentemente se ven afectados por el entorno molecular en donde se encuentren. Sin embargo los corrimientos a los que hace referencia el solicitante, no solo pueden ser originados por otra disposición espacial, sino por otros factores como impurezas ó factores ambientales.

Nuevamente, siendo estrictos la divulgación inicial no hace referencia a la pureza de la muestra, ni a las condiciones de análisis. Las bandas observadas se siguen observando en los intervalos típicos para enlaces dobles, (C=O, C=C) entre otros¹.

Ahora respecto al procedimiento se argumenta que:

"De otro lado, con respecto a la objeción formulada por claridad a la reivindicación 2, ponemos de presente que la misma ha sido redactada nuevamente, limitando los solventes próticos empleados en el proceso para obtener el anhidrato reivindicado de conformidad con la reivindicación 3 y los hidrocarburos aromáticos conforme a las enseñanzas de la descripción (ver página 3, línea 1 de la solicitud internacional). Asimismo, se han especificado las temperaturas empleadas en el proceso de acuerdo con la antigua reivindicación 6."

Para lo cual es necesario indicar que el procedimiento ahora presentado, es

¹ Morrison y Boyd **Química orgánica**. Quinta edición. Addison-Wesley Iberoamericana. 1996. Capítulo 16.4 paginas 564-566.

igualmente amplio e impreciso. El procedimiento de la reivindicación 2 no es más que un procedimiento común² de re-cristalización de un compuesto químico, sin mayores condiciones especiales y tal como se había dicho, sin información suficiente para que un técnico medio en la materia lo pueda reproducir. Tal como se indico en el análisis de novedad, las etapas del procedimiento son las mismas.

- **Análisis de patentabilidad**

Es necesario indicar inicialmente, que en el segundo estudio realizado, se cito incorrectamente la anterioridad D1, para un análisis de Nivel inventivo. No obstante es claro que dicho documento no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en trámite pues esta publicado después de la fecha de prioridad.

Ahora bien, analizando la descripción presentada y a su vez la materia reclamada en el capitulo reivindicatorio se observa que el objeto de la invención no se encuentra plenamente divulgado y por lo tanto no existe información suficiente para comparar con el estado del arte.

Como ya se sabe el punto de fusión y las tres bandas del infrarrojo no son suficientes para definir la forma cristalina de la modificación (II). Asimismo el procedimiento para obtener la semilla de dicho cristal tampoco se encuentra plenamente descrito.

Al analizar el ejemplo 1, que muestra algunas precisiones del procedimiento, se observa que para reproducir la invención hace falta información tal como la velocidad de enfriamiento y condiciones ambientales de la misma. Más aún si un técnico medio quisiera reproducir la invención en otro solvente orgánico no podría hacerlo, pues no existe información acerca de las condiciones de proceso para otro solvente. El técnico medio sabe que un cristal, depende del solvente donde se lleve a cabo la re-cristalización³.

Para la composición fungicida tampoco existe información suficiente. La poca información acerca de cómo obtener los gránulos. No permitirán a un técnico medio reproducir la invención.

² Helman José, **Farmacotecnia teórica y práctica**. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

³ FG Freixedas, AC Bauzá, O Shonel, **Cristalización en disolución: conceptos básicos** Editorial Reverté S.A., 2000 - Paginas 74-76.

5. Conclusión

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 4313

EXAMINADOR TÉCNICO

Código No.202085