

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cable.net.co
Apartado A
Bogota, D.C.

7065

Señor

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



RELACIONES INTERNACIONALES

REF: Expediente No.:
Patente de Invención:

07-076.543

"Cristales de (1RS, 3RS, 6RS)-6-
dimetilaminometil-1-(3-metoxi-
fenil)ciclohexano-1 ,3-diol
hidroclorida"

Titular:

GRÜNENTHAL GmbH

**Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 582 de
30 de Noviembre de 2007**

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007, expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la sociedad **GRÜNENTHAL GmbH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen, Alemania respetuosamente solicito a esa Dependencia:

- 1.- De conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y estando dentro del término legal de seis (6) meses contados desde la fecha de publicación en la Gaceta No. 582 de 30 de Noviembre de 2008, de la solicitud de la patente de la referencia, solicito se sirvan proceder a efectuar el examen de patentabilidad de la Invención.
- 2.- Para que la presente petición sea viable, estoy anexando el siguiente documento:
 - 2.1. Recibo de pago No. 08-26,194 de 1 de abril de 2008; de acuerdo con la Resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.
- 3.- Por lo anterior solicito se continúe con el trámite correspondiente.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD. 4134

07/1249/P000667
Bap-

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,194
FECHA : ABRIL 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	1012934	01/04/2008	4,154,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	420,000.00
TOTAL :			\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

72 67

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-76543

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE
FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X



US005733936A

DI-7B

69

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,733,936

Buschmann et al.

[45] Date of Patent: Mar. 31, 1998

[54] 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-
CYCLOHEXANE COMPOUNDS AS
PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS

[75] Inventors: **Helmut Heinrich Buschmann**, Aachen;
Wolfgang Werner Alfred
Strassburger, Wuerselen; **Norma**
Selve, Aachen; **Elmar Josef Friderichs**,
Stoiberg, all of Germany

[73] Assignee: **Gruenenthal GmbH**, Aachen, Germany

[21] Appl. No.: **679,756**

[22] Filed: **Jul. 10, 1996**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Jul. 11, 1995 [DE] Germany 195 25 137.7

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/135**; A61K 31/21;
A61K 31/16; A61K 31/44; A61K 31/425;
A61K 31/38; C07C 211/35; C07D 211/72

[52] **U.S. Cl.** **514/646**; 514/506; 514/620;
514/349; 514/369; 514/445; 564/305; 560/39;
558/70; 546/300; 548/189; 549/65

[58] **Field of Search** 514/646, 506,
514/546, 620, 349, 369, 445; 564/305,
165; 560/39; 558/70; 546/300; 548/189;
549/65

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,652,589 3/1972 Flick et al. 564/305

OTHER PUBLICATIONS

Sauda et al (I) "Aralkylcyclohexanemethylamines", CA 88:
22336, 1988.

Sawa et al (II) "Phenylcyclohexane and Benzylcyclohexane
derivatives", CA 87: 52931, 1987.

Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 443 (1991).
Bundgaard et al., *J. Med. Chem.*, 32, 2503 (1989).
Craig et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1316 (1952).
D'Amour et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 72, 74-79 (1941).
Dittert et al., *J. Pharm. Sci.*, 57, 774 (1968).
Flick et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 28 (IA) 107
(1978).
Hudlicky, *Org. Reac.*, 35, 513 (1988).
Jaffe et al., Goodman, Gilman "The Pharmaceutical Basis of
Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990, pp.
485-521.
Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32 2279 (1984).
Kim et al., *Angew. Chem.*, 95 568 (1983).
Litchfield et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 96, 99-113, (1949).
Olofson et al., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1571.
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 275 (1992).
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 331 (1993).
Smith et al., *J. Org. Chem.*, 17, 1116 (1952).
Thornberg et al., *J. Med. Chem.*, 30, 2008 (1989).
Tietze et al., "Reaktionen und Synthesen im Organis-
ch-Chemischen Praktikum", [Reactions and Synthesis in the
Practice of Organic Chemistry], Thieme-Verlag, Stuttgart
1991, p. 189.
Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703.
Vogel, *J. Chem. Soc.*, 1943, 636.
Wang et al., *J. Org. Chem.*, 59, 6895 (1994).
Welch et al., *J. Org. Chem.*, 43, 4797 (1978).
Winterfeldt, *Synthesis*, 1975, 617.

Primary Examiner—Deborah Lambkin

Attorney, Agent, or Firm—Evenson, McKeown, Edwards &
Lenahan P.L.L.C.

[57] **ABSTRACT**

6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds,
methods of preparing them and the use of these compounds
in drugs are described.

5 Claims, No Drawings

introduced on to a 4×20 cm column packed with silica gel. Elution with 2/1 diisopropyl ether/methanol gave 0.77 g base, from which 0.41 g (10% theoretical) of dihydrochloride (-12) were obtained with trimethylchlorosilane/water in ether.

m.p.: 234°–236° C. $[\alpha]_D^{25} = -26.8^\circ$ ($c=1.00$; methanol)

Example 16

(+)-(2S,3S)-2-amino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl ester dihydrochloride (+13)

1st Step

(-)-(2S,3S)-2-tert.-butoxycarbonylamino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl ester (-14)

The base was released with dichloromethane/aqueous sodium hydrogen carbonate solution from enantiomer (-7), which was prepared according to Example 10, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 2.1 g (9.8 mmole) of the base obtained were dissolved in 140 ml of dry dichloromethane and mixed in succession at room temperature with 2.19 g (9.5 mmole) (-)-(2S,3S)-2-tert.-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-pentanoic acid monohydrate, 2.63 ml (19 mmole) triethylamine and 4.94 g (9.5 mmole) benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate. After stirring for 2 hours at room temperature, the solvent was distilled off and the residue (10.1 g) was introduced on to a 7×40 cm column packed with silica gel. Elution with 1/1 ethyl acetate/methanol gave 2.66 g of base (-14).

2nd Step

(+)-(2S,3S)-2-amino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester hydrochloride (+13)

2.66 g (5.7 mmole) of (-14) were dissolved in 60 ml of dry dichloromethane and mixed with 0.23 ml water (13 mmole) and 2.52 ml (19.5 mmole) trimethylchlorosilane. The mixture was then stirred for 20 hours at room temperature. After adding 100 ml ether, 2.1 g (56% theoretical) of hydrochloride (+13) crystallised out.

m.p.: 154° C. (decomposition) $[\alpha]_D^{25} = +16.6^\circ$ ($c=1.05$; methanol)

Example 17

(-)-(1R,2S)-dimethyl-(2-[3-(6-methyl-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-cyclohexyl-methyl)-amine dihydrochloride (-15)

The base was released with dichloromethane/aqueous sodium hydrogen carbonate solution from enantiomer (-7), which was prepared according to Example 10, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 2.1 g (9.0 mmole) of the base obtained were dissolved in 10 ml of dry dimethylformamide and added drop-wise to a suspension of 475 mg sodium hydride (50%) in 5 ml of dry dimethylformamide. The mixture was then stirred for 10 minutes at 60° C. 1.5 ml (13.7 mmole) 2-chloro-6-methylpyridine were added drop-wise at this temperature. After adding 30 mg copper powder and 30 mg copper(I) chloride, the reaction mixture was stirred for 7 hours at 140° C. before cooling to room temperature. The reaction mixture was mixed with 50 ml water and the aqueous phase was extracted three times with 50 ml ether. The organic phases were combined, washed with 10 ml sodium hydroxide solution and then with 10 ml water and dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, 3.2 g of crude mixture were obtained and were introduced on to a 5×20 cm column packed with silica gel. Elution with 99.5/0.5 ether/concentrated ammonia solution gave 1.0 g base, from which 1.89 g (53% theoretical) of

dihydrochloride (-15) was obtained with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone/ethyl acetate.

m.p.: 60° C. (sintering) $[\alpha]_D^{25} = -44.6^\circ$ ($c=1.0$; methanol)

Example 18

(1RS,3SR,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (16) and (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (17)

1st Step

9-dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-one hydrochloride (18)

125 g (630 mmole) 3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one, which was obtained by the azeotropic acetylation of cyclohexane-1,3-dione with 2,2-dimethylpropane-1,3-diol in toluene as a solvent using p-toluenesulphonic acid as a catalyst, and 59 g (630 mmole) dimethylammonium methylene chloride were stirred at room temperature in 400 ml of dry acetonitrile. After adding 1 ml acetyl chloride the mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature, whereupon a clear colourless solution was obtained. 800 ml of dry ether were then added drop-wise to the reaction mixture, whereupon the hydrochloride crystallised out. 158 g of (18) were obtained (98% theoretical).

2nd Step

(8RS,9RS)-9-dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-ol (19)

20 ml (158 mmole) 1-bromo-3-methoxybenzene, dissolved in 100 ml of dry tetrahydrofuran, were added drop-wise to 3.88 g (160 mmole) magnesium turnings in 10 ml of dry tetrahydrofuran so that the reaction mixture boiled gently. After the addition of 1-bromo-3-methoxybenzene was complete, the mixture was heated for one hour under reflux and was thereafter cooled to 5°–10° C. The base was, released from hydrochloride (18) from step 1 with dichloromethane/sodium hydroxide solution and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 32.7 g (150 mmole) of the base obtained were dissolved in 50 ml of dry tetrahydrofuran and added to the Grignard solution. The reaction mixture was allowed to stand overnight and was then cooled to 5°–10° C. again. The Grignard solution was decomposed by the addition of 140 ml of 20% ammonium chloride solution. The reaction mixture was diluted with 200 ml of 1/1 ether/tetrahydrofuran, and the organic phase was separated off and extracted twice with 100 ml ether. The combined organic phases were dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, the residue (43.6 g) was introduced on to an 8×50 cm column packed with silica gel and extracted with 1/1 ethyl acetate/methanol. The base obtained was again introduced on to a 5×13 cm column packed with silica gel and eluted with 1/1 diisopropyl ether/methanol. 22.1 g base (42% theoretical) were obtained as a light yellow, viscous oil.

3rd Step

(3RS,4RS)-4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanone (20)

61.8 g (176 mmole) of base (19) from step 2 were dissolved in 800 ml tetrahydrofuran and cooled to 0°–5° C. 800 ml of aqueous hydrochloric acid (conc. hydrochloric acid/water=1/5) were added over 30 minutes at this temperature. The mixture was then stirred for a further one hour at room temperature before it was cooled again to 0°–5° C. 200 ml concentrated sodium hydroxide solution were added at this temperature. The reaction mixture was then extracted three times with 250 ml ether. The combined organic phases were dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, the residue (55 g) was introduced on to an

15

8×50 cm column packed with silica gel and eluted with 7/1 diisopropyl ether/methanol and then with 4/1 ethyl acetate/methanol. The base obtained (24.7 g) was taken up in 1000 ml 2-butanone and mixed with trimethylchlorosilane/water. 16.5 g of hydrochloride (20) (24% theoretical) with a melting point of 161°–163° C. crystallised out.

4th Step

(1RS,3SR,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (16) and (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (17)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from hydrochloride (20), which was prepared according to step 3, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 27 g (97 mmole) of the base obtained were dissolved in 300 ml isopropanol and mixed in portions at room temperature with 1.8 g (47.5 mmole) sodium borohydride. The mixture was stirred for one hour at room temperature before it was cooled to 0°–5° C. 68 ml of diluted hydrochloric acid (conc. hydrochloric acid/water=1/3) were added at this temperature. Immediately after the addition, the reaction mixture was made alkaline with concentrated sodium hydroxide solution. After removing the solvent by distillation, the residue (40 g) was taken up in 200 ml water and extracted three times with 50 ml dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulphate and the solvent was removed by distillation. The residue (29.6 g) was introduced on to a 7×45 cm column packed with silica gel and eluted firstly with methanol and then with 99.5/0.5 methanol/concentrated ammonia solution. It was possible to obtain 11.3 g of the base of compound (16) and 13.5 g of the base of compound (17) in this manner. The bases obtained were taken up in 2-butanone and mixed with trimethylchlorosilane/water, whereupon the hydrochlorides crystallised out.

(16): yield: 9.9 g (32% theoretical) m.p.: 263°–264° C.

(17): yield: 13.7 g (45% theoretical) m.p.: 197°–198° C.

Example 19

Enantiomers of (17)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (+17) and (–)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (–17)

The base was released from (17) with dichloromethane/sodium hydroxide solution. The dichloromethane was removed by distillation under vacuum after drying the solution. The racemate was then separated on the chiral HPLC column. The hydrochlorides, which had a melting point of 232°–233° C., were prepared from the enantiomers obtained by reaction with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone.

(+17): yield: 42% theoretical $[\alpha]_D^{25} = +14.0^\circ$ (c=1.12; methanol)

(–17): yield: 44% theoretical $[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ (c=0.99; methanol)

Example 20

(1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (21)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from compound (17), which was obtained according to Example 18. The dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 8.06 g (28.8 mmole) base were dissolved in 70 ml of dry toluene and slowly added drop-wise to 120 ml (144 mmole) of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminium hydride in toluene.

16

After the addition was complete, the mixture was heated for 8 hours under reflux and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with 50 ml toluene. 13 ml ethanol and then 13 ml water were added drop-wise whilst cooling in an ice bath. After stirring for one hour whilst cooling in the ice bath, the reaction mixture was freed from aluminium salts by filtration, and the residue was washed three times with 50 ml ethyl acetate each time. Thereafter, the combined organic phases were dried and the solvent was removed by distillation. 7.3 g of the base (84% theoretical), which had a melting point of 226°–228° C. were obtained with aqueous hydrochloric acid solution in acetone.

Example 21

Enantiomers of (21)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (+21) and (–)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (–21)

The base was released from (21) with dichloromethane/ aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The dichloromethane was removed by distillation under vacuum after drying the solution. The racemate was then separated on the chiral HPLC column. The hydrochlorides, which had a melting point of 217°–219° C., were prepared from the enantiomers obtained with aqueous hydrochloric acid in acetone.

(+21): yield: 40% theoretical $[\alpha]_D^{25} = +11.3^\circ$ (c=1.04; methanol)

(–21): yield: 40% theoretical $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$ (c=1.02; methanol)

Example 22

(1RS,2RS,5RS)-5-benzyloxy-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride (22)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from hydrochloride (17), which was prepared according to Example 18, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 4.0 g (14.3 mmole) of the base obtained were dissolved in 30 ml of dry dimethylformamide and added drop-wise to a suspension of 690 mg sodium hydride (50%) in 5 ml of dry dimethylformamide. The mixture was then stirred for two hours at room temperature. After heating to 50° C., 1.81 ml (14.3 mmole) benzyl chloride were added drop-wise, and the reaction mixture was stirred for a further two hours at 65° C. and for 15 hours at room temperature. The reaction mixture was then poured on to ice water. The aqueous phase was extracted three times with 50 ml ether. The organic phases were combined and dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, 4.6 g of crude mixture were obtained and were introduced on to a 4×30 cm column packed with silica gel. Elution with 4/1 ethyl acetate/methanol gave 1.5 g base, from which 1.38 g (24% theoretical) of hydrochloride (22), which had a melting point of 138°–139° C., were obtained with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone/diisopropyl ether.

Example 23

(1RS,2RS,5SR)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexanol hydrochloride (23)

95 ml (750 mmole) 1-bromo-3-methoxybenzene were dissolved in 425 ml of dry tetrahydrofuran and cooled to –75° C. After adding 469 ml (750 mmole) of 1.6 molar n-butyllithium solution in hexane, the mixture was stirred for one hour at –75° C. 82 g (484 mmole) (2RS,5SR)-dimethylaminomethyl-5-methyl-cyclohexanone, prepared from 3-methyl-cyclohexanone, dimethylamine hydrochloride



US 20020031577A1

76
71

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Arends et al.

(10) **Pub. No.: US 2002/0031577 A1**

(43) **Pub. Date: Mar. 14, 2002**

(54) **CRYSTALLISATION PROCESS USING
ULTRASOUND**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 22, 2000 (EP) 00204709.0
Jul. 18, 2000 (GB) 0017626.3

(75) Inventors: **Berend Jan Arends**, Vlaardingen (NL);
Renoo Avinash Blindt, Sharnbrook
(GB); **Jo Janssen**, Vlaardingen (NL);
Maria Patrick, Sharnbrook (GB)

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷** **A23D 9/00; A23D 7/00**
(52) **U.S. Cl.** **426/238; 426/601; 426/602;**
426/581

Correspondence Address:
UNILEVER
PATENT DEPARTMENT
45 RIVER ROAD
EDGEWATER, NJ 07020 (US)

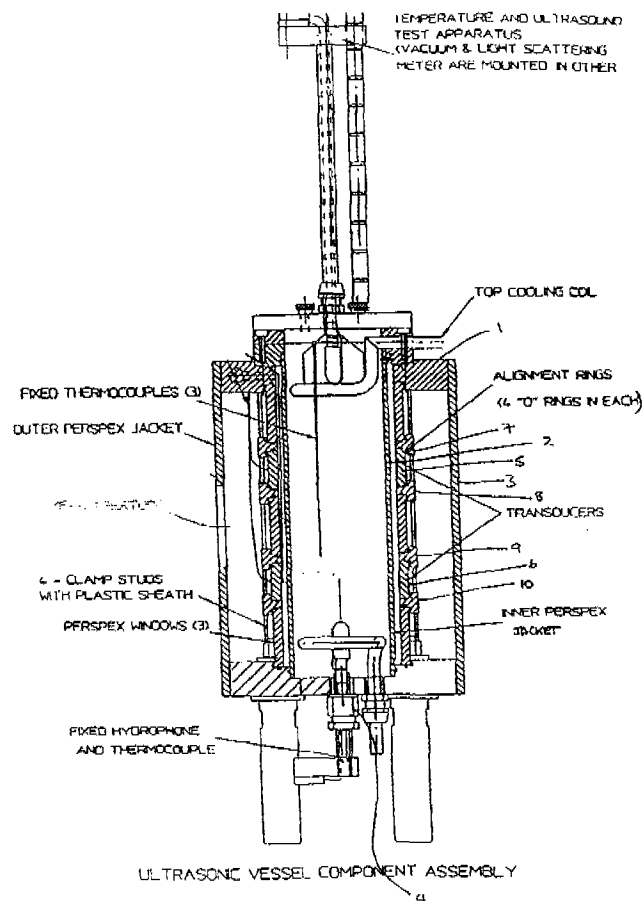
(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a process for the crystallisation of a solid phase from a liquid, characterized in that the liquid during crystallization is subjected to ultrasound in the absence of transient cavitation. In particular the liquid is sonicated under such conditions of time and frequency that nucleation of stable crystals in the liquid is induced without exceeding the cavitation threshold and the occurrence of transient cavitation and the accompanying flavor deterioration is avoided. The liquid preferably is a triglyceride oil such as a vegetable oil or animal fat, e.g. liquefied milk fat.

(73) Assignee: **Lipton, Division of Conopco, Inc.**

(21) Appl. No.: **09/902,288**

(22) Filed: **Jul. 10, 2001**



CRYSTALLISATION PROCESS USING ULTRASOUND

[0001] The present invention relates to a process where a liquefied or dissolved substance is crystallized from a melt or a solution while exposing it to ultrasound. A triglyceride fat (three fatty acid residues connected to a glycerol backbone) in particular is the subject of the present crystallisation process.

[0002] The triglyceride fats used for the manufacture of food compositions often are desired to show a specific melting behaviour. Fats as obtained from natural sources usually do not have suitable melting properties. Therefore they have to be subjected to a modification treatment. Fat fractionation is such a modification treatment. Fat fractionation consists of the physical separation of a triglyceride mixture into two or more fractions with different melting or solubility ranges. "Wet" fractionation comprises dissolving the triglyceride mixture in a hot organic solvent (e.g. hexane) and then cooling it slowly until a part (fraction) of the fat crystallizes from the solution. Alternatively, "dry" fractionation does not make use of a solvent and comprises cooling a liquid fat slowly. Optionally a triglyceride mixture is first fully liquefied if it is solid. The fat fraction with the highest melting range will crystallize first during cooling. The final stage of both wet and dry fractionation is separation of the crystallized ("stearin") fraction and the still liquid ("olein") fraction by filtration.

[0003] Dry fractionation is the preferred option when a "non-chemical" modification treatment is desired. For dairy fats it is the only acceptable option in terms of retaining flavour quality. However, dry fractionation is a less efficient and controllable method than wet fractionation (Ref.1). The filter cake resulting from wet fractionation may contain as little as 2 wt. % entrapped liquid fraction (also denoted as 98% SE (separation efficiency)). The good result is due to a more favourable crystal morphology and to washing the crystallized fraction with clean solvent. By contrast, the solids content in the cake resulting from a standard dry fractionation process typically is at most about 60% (60% SE), the remaining 40% being entrapped olein. Crystal habit modifiers (CHM's) when added to the melt modify the crystal morphology such that more compact crystals may be produced which can be better separated from the liquid olein phase. The use of CHM's may increase the SE to about 80%, but at the expense of a much increased process time. CHM's slow down both nucleation and crystal growth. Moreover, for the removal of the CHM's from the desired fat fractions additional post-processing is necessary.

[0004] Sonocrystallisation is the use of ultrasound for influencing the crystallisation of liquids, either melts or solutions. Ultrasound in common language is sound characterized by a frequency of about 20 kHz and more, extending even into the MHz range. Most applications use ultrasound in the range 20 kHz-5 MHz. The >20 kHz frequency for defining ultrasound is rather arbitrary and is historically related to the average perception limit of the human ear. Within the context of the present specification such perception limit is irrelevant from a technical point of view. The benefits of the present invention become manifest as well with frequencies well below 20 kHz. In the context of the present specification ultrasound is defined as sound with a frequency of 10 kHz up to 10 MHz.

[0005] Since 1927 it is known that by exposing supercooled melts or supersaturated solutions of various substances to ultrasound the nucleation and/or the growth of crystals is remarkably influenced. The effect, sonocrystallisation, was first observed when crystallizing a supersaturated thiosulfate solution. Since then sonocrystallisation has been studied in many other systems. A particular aspect of sonocrystallisation is sononucleation. It deals with the initiation of crystal formation, has been studied extensively with sugar and is applied since the late 50-ties. Sonocrystallisation of supercooled water, supercooled metal melts and supersaturated solutions of various inorganic materials have received a lot of attention in the 50-ties and 60-ties, particularly in Russia.

[0006] The crystallisation process can be divided into two stages: crystal nucleation and crystal growth. In the nucleation stage submicroscopic crystal nuclei are formed which develop into larger crystals during the subsequent growth stage. With homogeneous nucleation the crystals are formed directly from the liquid. Heterogeneous nucleation is nucleation mediated by foreign particles already present in the liquid. Secondary nucleation is nucleation mediated by pre-existing crystals. It is believed that the process of the present invention predominantly affects homogeneous nucleation.

[0007] Benefits of sonocrystallisation reported in literature include:

[0008] Faster nucleation which is fairly uniform throughout the sonicated volume,

[0009] Relatively easy nucleation of materials for which nucleation is difficult otherwise,

[0010] Generation of smaller, purer and more uniform crystals.

[0011] For literature dealing with sonocrystallisation see the reviews e.g. of Kapustin (Ref.2) and Hem (Ref.3).

[0012] When a liquid is exposed to ultrasound, microscopic gas/vapour bubbles are formed which show a dynamic pulsating behaviour. One activity of such ultrasound-induced bubble behaviour is denoted as cavitation. Already at relatively low sound intensities the bubbles do not perish but exhibit stable volume and/or shape oscillations. This type of cavitation is denoted as "stable" or "non-inertial" cavitation. When the ultrasound intensity is increased and exceeds a certain limit, the cavitation threshold, the nature of cavitation changes dramatically which results in the bubbles becoming unstable. Within a fraction of a sound cycle they show rapid growth followed by a violent collapse. The collapsing gas bubbles produce very high pressures and temperatures locally in the bubble as well as a high pressure in the liquid layer surrounding the bubble (see also Hem, 1967, supra). Cavitation which shows this violent bubble behaviour is denoted as "transient" or "inertial" cavitation (ref.5). By many ultrasound users the terms "cavitation" and "transient cavitation" are used without discrimination.

[0013] According to general scientific consensus—which has persisted until now (see e.g. ref. 4 and 8)—the physical mechanism underlying sonocrystallisation and the benefits resulting from it are ascribed to the occurrence of transient

73
78

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

2020

Bogotá, D.C., 07 de Febrero de 2011

Abogado

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

ASUNTO	Radicación	07 076 543
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	13

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/001548			
Fecha de Presentación Internacional 01/Febrero/2006			

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 09 a 26	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 27 a 33	como se radicó inicialmente

2. Análisis de la Prioridad

La Reivindicación de Prioridad no es aceptable porque:
Su contenido técnico no se puede comparar con el de la prioridad reivindicada, por la ausencia de la copia de la solicitud internacional.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Cristales de (1RS, 3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida que muestren mejores características fisicoquímicas y tecnológicas, preferentemente útiles para el tratamiento del dolor

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas del (1RS, 3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol hidrocliclorida

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): (CIP): A 61K 31/135

Expediente 07 076 543 1er Art 45

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 55 – 56 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere al contenido de la solicitud

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 3, 5, 12, 14 y 42 no son claras porque hacen referencia a la a los dibujos, según la expresión, “tal como se indica en la Fig. x”. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos si esta no es estrictamente necesaria.

La reivindicación 26 no es clara porque el término: “XX°C” es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 11 - 14 corresponden a la misma forma cristalina de la reivindicación 10, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

Las reivindicaciones 21 - 24 corresponden a la misma forma cristalina de la reivindicación 20, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia

Las reivindicaciones 33 - 35 corresponden a la misma forma cristalina de la reivindicación 32, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia

Las reivindicaciones 41 - 43 corresponden a la misma forma cristalina de la reivindicación 42, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia

La reivindicación 41 tiene una inconsistencia al repetir los parámetros de difracción de rayos X de la forma cristalina D, ya mencionados en la reivindicación 33.

Se solicita hacer la conversión de Unidades al Sistema Internacional en las reivindicaciones 6 – 8, 26, 27, 30, 36, 44.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

Descripción

Se solicita hacer la conversión de Unidades (folio 10, renglón 17; folio 11, renglón 26 - 33; folio 12, renglón 5 - 6, 22; folio 15, renglón 33 - 35; folio 16, renglón 4, 19 - 21, 29, 34 - 35; folio 19, renglón 12, 16 - 17, 23, 27) al Sistema Internacional.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Febrero 25 de 2005

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5'733.936 A	6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclo-hexane compounds as pharmaceutical agents	31/Marzo/1998
D2	US 2002 0031577	Crystallisation process using ultrasound	14/Marzo/2002

D1 divulga (Ejemplo 18, Folios 73 - 74) un compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato y su forma de preparación y obtención

D2 divulga (página 1, párrafo 001, folio 77) un proceso de cristalización de sólidos por medio del ultrasonido

12. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma cristalina (Forma A) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, expresados en términos de 2θ: 12.9±0.2, 17.5±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 21.0±0.2 y 25.3±0.2

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Forma cristalina de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato	✓
Picos de difracción de rayos X, expresados en términos de 2θ: 12.9±0.2, 17.5±0.2, 19.0±0.2, 19.3±0.2, 21.0±0.2 y 25.3±0.2	-

Comparando las características esenciales de la reivindicación 1 con lo divulgado en el documento D1, se considera novedosa, porque D1 no divulga los picos de difracción de rayos X de la forma cristalina de la molécula (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con los parámetros de difracción de rayos X registrados en la invención.

La reivindicación 10 consiste en una forma cristalina (Forma B) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos,

76
81

expresados en términos de 2θ : 9.7 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 y 29.6 ± 0.2

La reivindicación 20 consiste en una forma cristalina (Forma C) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, expresados en términos de 2θ : 14.1 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 y 26.6 ± 0.2

La reivindicación 32 consiste en una forma cristalina (Forma D) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, expresados en términos de 2θ : 17.9 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 25.7 ± 0.2

La reivindicación 40 consiste en una forma cristalina (Forma E) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, expresados en términos de 2θ : 9.7 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 y 27.3 ± 0.2

Las reivindicaciones 10, 20, 32 y 40 se consideran novedosas en relación a lo divulgado en el documento D1, porque D1 no divulga los picos de difracción de rayos X de las formas cristalinas (Formas B, C, D y E) de la molécula (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato registrados en la invención.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Las reivindicaciones 1, 10, 20, 32 y 40 consisten en formas cristalinas (Forma A, B, C, D, E respectivamente) de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato con un patrón de difracción de rayos X característico.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (Ejemplo 10) una forma cristalina no caracterizada de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 1, 10, 20, 32 y 40 y la molécula de D1 consiste en que la invención corresponde a formas cristalinas que registran parámetros de difracción de rayos X característicos que D1 no tiene.

No hay evidencia de que las formas cristalinas reivindicadas presenten efectos o propiedades adicionales a la forma cristalina divulgada en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato conocido en D1 para desarrollar formas cristalinas alternativas de la molécula?"

Sin embargo, se debe considerar que D1 divulga la forma cristalina del compuesto (ejemplo 18, folios 73 – 74).

De esta manera, las reivindicaciones 1, 10, 20, 32 y 40 se consideran obvias,
Expediente 07 076 543 1er Art 45

debido a que D1 sugiere al experto en la materia la forma en que se resuelve el problema en estas reivindicaciones.

Conclusión:

Las reivindicaciones 10, 20, 32 y 40 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 6 consiste en un procedimiento para preparar la forma cristalina A de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato por precipitación con ácido clorhídrico y secándolo entre 40° y 60°C Y reduciendo la presión a menos de 300 milibares durante 20 a 24 horas, luego manteniendo la temperatura entre 120° y 140°C por 60 a 80 horas a menos de 150 milibares de presión, seguido por una reducción de temperatura entre 50° y 70° y secando el producto por 20 a 60 horas a una temperatura de 50° a 70° y menos de 150 milibares de presión.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, divulga (Ejemplo 18) el procedimiento para la obtención de un compuesto cristalino (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato obtenido por cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6, y la divulgación de D1, consiste en que la forma de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato en la invención definida por la reivindicación 6, es por precipitación con ácido clorhídrico y un posterior esquema de secado con temperatura y presión reducidas

El efecto que logra la precipitación de los cristales de la molécula con ácido clorhídrico y un posterior esquema de secado con temperatura y presión reducidas es la obtención de una forma cristalina alternativa de la molécula (Forma A).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de cristalización de la molécula conocida en D1 para obtener una forma cristalina alternativa de la molécula?".

No existe indicación en el Estado de la Técnica que el procedimiento establecido en la reivindicación 6 genere formas cristalinas alternativas de la molécula (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 15 consiste en procedimiento para preparar la forma cristalina B de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato utilizando un solvente para cristalización y ultrasonido.

Expediente 07 076 543 1er Art 45

El documento D1 divulga (Ejemplo 18) un método de cristalización por antisolvente del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato, que comprende la utilización de un solvente para cristalización.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15, y la divulgación de D1, consiste en que la forma de cristalización de la molécula en la invención definida por la reivindicación 15, es por la utilización de ultrasonido.

El efecto que logra la precipitación de los cristales de la molécula con ultrasonido es la obtención de una forma cristalina nueva de la molécula (Forma B).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de cristalización de la molécula conocida en D1 para obtener una forma cristalina nueva de la molécula?".

Sin embargo, la utilización de ultrasonido en procedimientos de cristalización, ya está divulgada en el documento D2 (página 1, párrafo 005, folio 77)

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría la utilización de ultrasonido en procedimientos de cristalización de D2 en el procedimiento de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 15 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 25 consiste en procedimiento para preparar la forma cristalina C de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato utilizando isopropanol como solvente y posterior tratamiento con ácido clorhídrico en gas

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 25, divulga (Ejemplo 18) un procedimiento de preparación de un compuesto cristalino (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato obtenido por cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 25, y la divulgación de D1, consiste en que la forma de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato en la invención definida por la reivindicación 25, es por disolución en isopropanol y posterior tratamiento con ácido clorhídrico en gas

El efecto que logra la precipitación de los cristales de la molécula por disolución en isopropanol y posterior tratamiento con ácido clorhídrico en gas es la obtención de una forma cristalina nueva de la molécula (Forma C).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol

Expediente 07 076 543 1er Art 45

clorhidrato conocida en D1 para obtener una forma cristalina nueva de la molécula?”.

No existe indicación en el Estado de la Técnica que el procedimiento establecido en la reivindicación 25 genere formas cristalinas nuevas de la molécula 1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 25 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 36 y 44 consisten en procedimientos para preparar la forma cristalina D y E de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato calentando la forma cristalina B hasta 160° en el caso de la forma cristalina D y entre 80°-100° en el caso de la forma E.

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 36 y 44, y la divulgación de D1, consiste en que la forma de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato en la invención es por calentamiento de una forma cristalina previa (forma B).

El efecto que logra la precipitación de los cristales de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato por calentamiento de una forma cristalina previa (forma B) es la obtención de formas cristalinas nuevas de la molécula (Forma D y E).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el procedimiento de cristalización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato conocida en D1 para obtener formas cristalinas nuevas de la molécula?”.

No existe indicación en el Estado de la Técnica que el procedimiento establecido en las reivindicaciones 36 y 44 genere formas cristalinas alternativas de la molécula 1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en estas reivindicaciones. Por lo cual no se consideran obvias.

Conclusión:

Las reivindicaciones 36 y 44 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2002/044142 ^a	1 – 5, 10 – 19, 20 – 24, 32 – 35, 40 – 43	Nivel Inventivo
D2	US 2002 0031577	15 – 18	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 60 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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 MAR 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 474	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202098
------------------------------------	--