

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168680- -00009-0000

Fecha: 2014-12-12 16:25:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.168.680**
Asunto : Solicitud de patente: **"SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE METILFENIDATO A BAJA TEMPERATURA"**
Solicitante : RHODES TECHNOLOGIES
Fecha de solicitud : 16 de Julio de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11608** notificado por fijación en lista el 16 de Septiembre de 2014.

2. Mediante oficio No. **11608** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 17 en vista del documento **D1: US2010179327**.

3. **Respuesta a las objeciones**

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

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

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

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 68 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se modificó el pliego reivindicatorio eliminando términos que no permitieran la limitación correcta de la materia reivindicada, tal y como fue sugerido por el señor Examinador. Se especificó el número de carbonos del alquilo, haloalquilo y cicloalquilo, como se encuentra especificado en el capítulo descriptivo, así como la lista específica de solventes.

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

3.2. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

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

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

colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

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

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El señor Examinador señaló que la diferencia entre el documento D1 y la presente invención radicaba en el mantenimiento de la temperatura de reacción por menos de 45°C. Sin embargo, indica que un efecto técnico inesperado o algún beneficio no se encuentra asociado a esta reducción de la temperatura en comparación con D1, basado en la comparación del Ejemplo 2 de la Tabla 1 de D1 y los Ejemplos 1, 7 y 8 de la presente invención.

Pareciera, en efecto, que el rendimiento aislado en el Ejemplo 2 de D1 es mayor (95% en peso), en comparación con los rendimientos aislados en la presente solicitud (Ejemplo 1: 92% en peso; Ejemplo 7: 93,9% en peso, y Ejemplo 8: 91,5% en peso). Sin embargo, el aislamiento del producto se consiguió mediante diferentes procedimientos, lo que resulta en diferentes rendimientos aislados.

El procedimiento de aislamiento de acuerdo al Ejemplo 2 de D1 comprende tres destilaciones del disolvente y la adición de isopropanol antes del aislamiento (Tabla 1,

D1). En comparación, sólo se reporta un paso de destilación en el Ejemplo 1 de la presente solicitud, con la adición simultánea subyacente de isopropanol (IPA). De una forma similar, se logra el aislamiento del producto en el Ejemplo 7, con un solo paso de destilación y la adición simultánea de IPA, en tres fracciones. Finalmente, el Ejemplo 8, también presenta un solo paso de destilación con la adición simultánea de tolueno. De acuerdo a esto, el Ejemplo 8 no es directamente comparable con el Ejemplo 2 de D1, debido al uso de un cosolvente diferente.

Se puede mencionar de paso que el alto rendimiento aislado del Ejemplo 2 parece ser un caso aislado de alto rendimiento. En el Ejemplo 6 de la Tabla 1 de D1, también se utilizó IPA durante el aislamiento del producto. En comparación con el Ejemplo 2, se utilizaron sólo dos destilaciones de solvente con uso intermedio de IPA. Además, como puede verse en la comparación directa, se consigue un menor rendimiento aislado de 88,5. Incluso cuando se considera la tasa más baja de conversión del Ejemplo 6 (94,5%, en comparación con 98,3% en el Ejemplo 2), se hace evidente que el número de destilaciones del disolvente y el punto en el tiempo de adición de IPA tiene una influencia en el rendimiento aislado. En consecuencia, los rendimientos aislados no deben ser comparados entre sí, sino la tasa de conversión.

A pesar de que el rendimiento aislado ligeramente inferior debido a un procedimiento de tratamiento diferente, el método de acuerdo con la presente solicitud permite la preparación de metilfenidato a una tasa de conversión más alta y una pureza superior. Por lo que se pone de presente, que con una relación de conversión más alta, también un mayor rendimiento aislado puede lograrse si se utiliza el mismo procedimiento de tratamiento.

La tasa de conversión del Ejemplo 2 en la Tabla 1 de D1 es de 98,3% (Como se analiza por HPLC). En comparación, la tasa de conversión en el Ejemplo 1 de la presente solicitud es de 99,8%. Conversiones similares fueron alcanzadas en el Ejemplo 7 (99,86%) y el Ejemplo 8 (99,1%), todos determinadas por HPLC. Como se puede determinar de esas figuras, la tasa de conversión es considerablemente más alta en los ejemplos de la presente invención. Esto también se puede observar en los

Ejemplos comparativos 10 y 11, en éstos el proceso de esterificación es comparado a diferentes temperaturas, en el Ejemplo 10 con temperaturas de 40°C a 55°C y en el Ejemplo 11 a temperaturas de 40°C y 60°C.

Se podría concluir del Ejemplo 10 que entre menor sea el tiempo de reacción, la tasa de conversión será mayor a una temperatura más alta. La máxima tasa de conversión se logra por el proceso de acuerdo con la presente invención con una temperatura reducida de 40°C, siendo mayor que la tasa de conversión máxima a una temperatura más alta (Comparar una conversión del 99,5% a 40°C con una conversión de 97,5% a una temperatura de 55°C después de 20 horas en la tabla 1 de la presente solicitud). Lo mismo puede ser observado en la Figura 2 del Ejemplo 11, mientras la tasa de conversión inicial a una temperatura de 60°C es mayor con un tiempo de reacción menor a las 10 horas, como un mayor tiempo de reacción, la tasa de conversión final es mucho mayor con una temperatura de reacción de 40°C (Muy por encima de la tasa de conversión del 99,5%). En contraste, la tasa de conversión a una temperatura de reacción de 60°C incluso decrece con un período de reacción más largo.

Como se puede observar de los diferentes ejemplos, la presente invención permite obtener una tasa de conversión mucho más alta. Además, la pureza también es más alta comparada con los ejemplos presentados en el documento D1.

Purezas similares son reportadas en el Ejemplo 7 (Pureza de 99,98%, HPLC) y el Ejemplo 8 (Pureza de 99,98%, HPCL). Esta pureza es mucho más alta que la pureza de 99,4% reportada en el Ejemplo 2 de D1. Considerando el hecho que entre más cercano sea el valor de la pureza a 100%, se vuelve más difícil incrementar la pureza, el efecto mejorado de la presente invención se vuelve obvio. Una mayor pureza del agente activo resulta en una mayor seguridad para el medicamento final.

Finalmente, es importante resaltar que con un incremento en la temperatura de reacción de 10°C, generalmente se logra una conversión más rápida por un factor de 2 a 4 (Atkins, 1190). Esto es un efecto ampliamente conocido como un resultado del

trabajo de Van't Hoff y Arrhenius, que permitió llegar a las ecuaciones conocidas en el estado de la técnica. En consecuencia, sería totalmente sorpresivo e inesperado para una persona versada en la materia que la reducción de la temperatura de reacción presentara efectos inesperados como un incremento en la tasa de conversión y en la pureza final del producto, aun así se hayan utilizado largos tiempos de reacción. Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

3.3 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Nueva Zelanda.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, no resulta anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

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

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser

negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 11608, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 68 reivindicaciones.
- Comprobante de pago por 29 reivindicaciones adicionales después de la décima por valor de \$ 899.000.
- Reivindicaciones presentadas ante la Oficina de Patentes de Nueva Zelanda.
- P.W. Atkins, Physical Chemistry, Fourth Edition, 1990.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-20340-0841-001-7
COLO-20340-0264-001-5
CPT\CPT\ID-275793\WPC20340
No. M-2014-275793\CPT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un método para la preparación de metilfenidato o una sal del mismo, que comprende:
hacer reaccionar:
 - (a) ácido ritalínico o una sal del mismo; y
 - (b) metanol;
 - (c) en presencia de un catalizador ácido;
 - (d) adicionar, después de comenzar dicha reacción, un ortoéster de la fórmula $R^2C(OR^3)_3$,
donde
 R^2 es hidrógeno o metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, tert-butil); y
 R^3 es seleccionado del grupo que consiste en metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, halometil, haloetil, halopropil, haloisopropil, halobutil, haloisobutil, halo-sec-butil, halo-tert-butil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil;
 en una mezcla de reacción a una temperatura de reacción menor a 45°C para obtener una mezcla de producto que comprende metilfenidato o una sal del mismo.
2. El método de la reivindicación 1, donde la sal del ácido ritalínico es clorhidrato de ácido treo ritalínico.
3. El método de cualquiera de las reivindicación 1 o 2, donde la sal de metilfenidato es clorhidrato de treo-metilfenidato.
4. El método de cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, donde el catalizador ácido es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.
5. El método de cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, donde el catalizador ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno.
6. El método de cualquiera de reivindicaciones 1 a 5, donde el catalizador ácido es cloruro de hidrógeno.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es (i) menor de 43°C.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la temperatura de reacción es 42°C.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la temperatura de reacción es 40°C.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 10°C a 45°C.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 10°C a 43°C.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 10°C a 42°C.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 10°C a 40°C.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 20°C a 45°C.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 20°C a 43°C.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 20°C a 42°C.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 20°C a 40°C.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 20°C a 30°C.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 30°C a 45°C.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 30°C a 43°C.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 30°C a 42°C.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 30°C a 40°C.
23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 35°C a 45°C.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 35°C a 43°C.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 35°C a 42°C.
26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es de 35°C a 40°C.
27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:10 a 1:100 equivalentes molares.
28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:10 a 1:55 de equivalentes molares.
29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:10 a 1:38 equivalentes molares.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:20 a 1:100 equivalentes molares.
31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:20 a 1:55 equivalentes molares.
32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:20 a 1:38 equivalentes molares.

- 11
33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:9 hasta 1:86 equivalentes molares.
 34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:9 hasta 1:47 equivalentes molares.
 35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:17 hasta 1:33 equivalentes molares.
 36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, donde la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:1,1 hasta 1:9 equivalentes molares.
 37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, donde la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:2 hasta 1:6 equivalentes molares.
 38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y 33 a 35, , donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:0,1 hasta 1:8 equivalentes molares.
 39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y 33 a 35, , donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:1,7 hasta 1:5,2 equivalentes molares.
 40. El método de la reivindicación 1, donde (i) R^3 es metilo y/o (ii) el ortoéster es ortoformato de trimetilo o ortoacetato de trimetilo.
 41. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha reacción ocurre en presencia de un co-solvente, seleccionado del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos C4-20 lineales o ramificados, y donde con mayor preferencia, el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, metil t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos y mezclas de los mismos.
 42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, donde el ortoéster se agrega luego de conversión del ácido ritalínico o sal del mismo al metilfenidato o sal del mismo.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, donde el ortoéster se agrega luego del 98% de conversión del ácido ritalínico o sal del mismo al metilfenidato o sal del mismo.
44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, donde el ortoéster se agrega luego del 99% conversión del ácido ritalínico o sal del mismo al metilfenidato o sal del mismo.
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,1 hasta de 1:10 equivalentes molares.
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,1 hasta 1:6 equivalentes molares.
47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,1 hasta 1:4 equivalentes molares.
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,1 hasta 1:2,5 equivalentes molares.
49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,8 hasta 1:10 equivalentes molares.
50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,8 hasta 1:6 equivalentes molares.
51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,8 hasta 1:4 equivalentes molares.
52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,8 hasta 1:2,5 equivalentes molares.
53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:0,1 hasta 1:9 equivalentes molares.
54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:0,9 hasta 1:5 equivalentes molares.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:0,8 hasta 1:10 equivalentes molares.
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:0,8 hasta 1:2 equivalentes molares.
57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, donde comprende además el paso de aislar dicho metilfenidato o sal del mismo a partir de la mezcla de producto.
58. El método de la reivindicación 57, donde dicho paso de aislación se lleva a cabo al (i) enfriar la mezcla de producto, (ii) agregar un solvente en el que el metilfenidato o sal de metilfenidato tiene una solubilidad reducida para la mezcla de producto, (iii) remover al menos una parte del metanol de la mezcla de producto, (iv) agregar una semilla de cristalización a la mezcla de producto, o (v) mediante una combinación de cualquiera de (i) a (iv).
59. El método de la reivindicación 58, donde dicho paso de aislación comprende agregar un solvente en el que el metilfenidato o sal del mismo tiene una menor solubilidad para la mezcla de producto de manera de hacer que el metilfenidato o sal del mismo se precipiten de la solución, donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, t-amil alcohol, ciclopentanol, metil acetato, etil acetato, n-propil acetato, isopropil acetato, n-butil acetato, isobutil acetato, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, metil-t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.
60. El método de la reivindicaciones 59, que comprende además:
(i) remover al menos una parte del metanol desde la mezcla de producto simultáneamente con la adición de dicho solvente; o
(ii) remover al menos una parte del metanol desde la mezcla de producto antes de la adición de dicho solvente.
61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 15 °C hasta 25 °C, y la concentración de HCl es desde 3 M hasta 8 M.
62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 20 °C hasta de 40 °C, y la concentración de HCl es desde 2 M hasta de 6 M.

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 25 °C hasta de 35 °C, y la concentración de HCl es desde 2 M hasta de 6 M.
64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 10 °C hasta de 30 °C, y la concentración de HCl es desde 3 M hasta de 10 M.
65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 35 °C hasta de 45 °C, y la concentración de HCl es desde 1,3 M hasta de 5 M.
66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 20 °C hasta de 30 °C, y la concentración de HCl es desde 3 M hasta de 6 M.
67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, donde la temperatura de reacción es desde 30 °C hasta de 40 °C, y la concentración de HCl es desde 1,3 M hasta de 6 M.
68. El método de la reivindicación 67, donde la concentración de HCL es desde 2 M hasta 6 M.

15

Physical Chemistry

Fourth Edition

P. W. ATKINS

*University Lecturer and Fellow of
Lincoln College, Oxford*

Oxford Melbourne Tokyo

OXFORD UNIVERSITY PRESS

1990

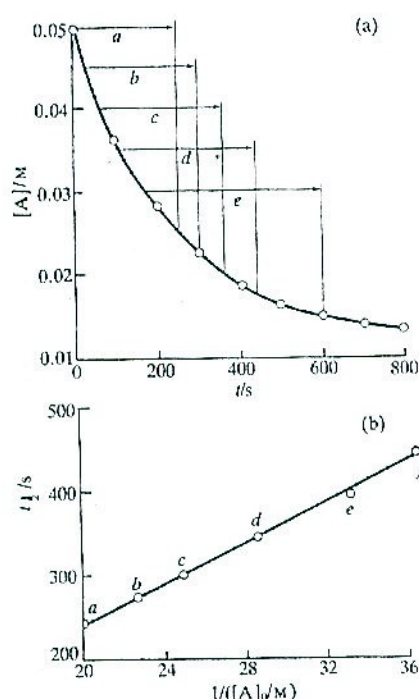


Fig. 26.8 The determination of the rate constant of a second-order reaction by the half-life method. (a) The original data; $a, b, \dots, f$ are the half-lives for selected initial concentrations. (b) A straight line is obtained when the half-lives are plotted against $1/[A]_0$; its slope is $1/k$.

Example 26.6: Using the half-life to determine reaction order

The results of the alkaline hydrolysis of ethyl nitrobenzoate (A) are reported below. Determine the order of reaction by the half-life method, and find the rate constant.

t/s	0	100	200	300	400	500	600	700	800
$[A]/(10^{-2} M)$	5.00	3.55	2.75	2.25	1.85	1.60	1.48	1.40	1.38

Answer. We need to plot $[A]/M$ against t/s (Fig. 26.8). To do so, we choose a sequence of times $a, b, c, \dots$ to regard as 'initial' times, and note the corresponding 'initial' concentrations. Find the time for each concentration to fall to half its initial value, giving $t_{1/2}$, and if $t_{1/2}$ is independent of $[A]_0$ the reaction is first order:

	a	b	c	d	e	f
$[A]_0/(10^{-2} M)$	5.00	4.50	4.00	3.50	3.00	2.75
$t_{1/2}/s$	240	270	300	345	400	450

Clearly, $t_{1/2}$ is not independent of $[A]_0$, so we now try plotting $t_{1/2}$ against $1/[A]_0$, as in Fig. 26.8(b). This plot is a straight line, and so the reaction is second order. The slope is 12.5; Therefore

$$k = \frac{1}{12.5} M^{-1} s^{-1} = 8.0 \times 10^{-2} M^{-1} s^{-1}$$

Exercise. Use the same technique to determine the order and rate constant of the reaction given the following data:

t/s	0	100	200	300	400	500	600	700	800
$[A]/(10^{-3} M)$	4.40	3.55	2.98	2.57	2.26	2.01	1.81	1.65	1.52

$[2, 0.54 M^{-1} s^{-1}]$

26.6 The temperature dependence of reaction rates

It is found that the rates of most reactions increase as the temperature is raised. Many reactions fall somewhere in the range spanned by the hydrolysis of methyl ethanoate (where the rate constant at 35°C is 1.82 times that at 25°C) and the hydrolysis of sucrose (where the factor is 4.13).

The Arrhenius parameters

An empirical observation is that many reactions have rate constants that follow the Arrhenius equation

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (13a)$$

That is, for many reactions it is found that a plot of $\ln k$ against $1/T$ gives a straight line. The Arrhenius equation is often written as

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (13b)$$

A is called the **pre-exponential factor** and E_a the **activation energy**. Collectively they are called the **Arrhenius parameters** of the reaction, and some experimental values are given in Table 26.3. Equation 13b is

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:-

- 5 1. A method for the preparation of methylphenidate or a salt thereof, which comprises:
reacting:
- (a) ritalinic acid or a salt thereof; and
 - (b) methanol;
 - 10 (c) in the presence of an acid catalyst;
- in a reaction mixture at a reaction temperature less than 45 °C to obtain a product mixture comprising methylphenidate or a salt thereof.
2. The method of claim 1, wherein the salt of ritalinic acid is threo ritalinic acid hydrochloride.
- 15 3. The method of any one of claims 1 to 2, wherein the salt of methylphenidate is threo methylphenidate hydrochloride.
4. The method of any one of the preceding claims, wherein the acid catalyst is an organic acid or an inorganic acid.
5. The method of any one of the preceding claims, wherein the acid catalyst is
20 selected from the group consisting of sulfuric acid (H₂SO₄), phosphoric acid (H₃PO₄), hydrogen chloride (HCl), and hydrogen bromide (HBr).
6. The method of any one of the preceding claims, wherein the acid catalyst is hydrogen chloride.
7. The method of any one of the preceding claims, wherein the reaction
25 temperature is less than 43 °C, or less than 42 °C, or less than 40 °C.
8. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the reaction temperature is from about 10 °C to about 45 °C, or from about 10 °C to about 43 °C, or from about 10 °C to about 42 °C, or from about 10 °C to about 40 °C.

9. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the reaction temperature is from about 20 °C to about 45 °C, or from about 20 °C to about 43 °C, or from about 20 °C to about 42 °C, or from about 20 °C to about 40 °C, or from about 20 °C to about 30 °C.
- 5 10. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the reaction temperature is from about 30 °C to about 45 °C, or from about 30 °C to about 43 °C, or from about 30 °C to about 42 °C, or from about 30 °C to about 40 °C.
11. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the reaction temperature is from about 35 °C to about 45 °C, or from about 35 °C to about 43 °C, or from
10 about 35 °C to about 42 °C, or from about 35 °C to about 40 °C.
12. The method of any one of the preceding claims, wherein the ratio of ritalinic acid:methanol is about 1:10 to about 1:100 molar equivalents, or from about 1:10 to about 1:55 molar equivalents, or from about 1:10 to about 1:38 molar equivalents.
- 15 13. The method of any one of the preceding claims, wherein the ratio of ritalinic acid:methanol is from about 1:20 to about 1:100 molar equivalents, or from about 1:20 to about 1:55 molar equivalents, or from about 1:20 to about 1:38 molar equivalents
14. The method of any one of claims 1 to 12, wherein the ratio of ritalinic acid
20 hydrochloride:methanol is about 1:9 to about 1:86 molar equivalents, or from about 1:9 to about 1:47 molar equivalents, or from about 1:17 to about 1:33 molar equivalents.
15. The method of any one of claims 1 to 13, wherein the ratio of ritalinic acid:acid catalyst is about 1:1.1 to about 1:9 molar equivalents, or from about
25 1:2 to about 1:6 molar equivalents.

16. The method of any one of claims 1 to 12 and 14, wherein the ratio of ritalinic acid hydrochloride:acid catalyst is about 1:0.1 to about 1:8 molar equivalents, or from about 1:1.7 to about 1:5.2 molar equivalents.
17. The method of any one of the preceding claims, which further comprises:
5 (d) adding, after commencing said reacting, an orthoester of the formula $R^2C(OR^3)_3$,
wherein
 R^2 is hydrogen or alkyl; and
 R^3 is selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl,
10 cycloalkyl, aryl, and aralkyl.
18. The method of claim 17, wherein R^3 is methyl.
19. The method of any one of claims 17 to 18, wherein the orthoester is trimethyl orthoformate.
20. The method of any one of claims 17 to 18, wherein the orthoester is trimethyl
15 orthoacetate.
21. The method of any one of the preceding claims, wherein said reacting occurs in the presence of a co-solvent.
22. The method of claim 21, wherein the co-solvent is selected from the group consisting of acetates, ketones, ethers, aromatic solvents, and linear or
20 branched C_{4-20} alkanes.
23. The method of claims 21 or 22, wherein the co-solvent is selected from the group consisting of methyl acetate, ethyl acetate, n-propyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, isobutyl acetate, acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, acetonitrile,

diethyl ether, methyl t-butyl ether, dibutyl ether, cyclopentyl methyl ether, anisole, toluene, xylene, hexanes, heptanes, and mixtures thereof.

24. The method of any one of claims 17 to 23, wherein the orthoester is added after about 95% conversion of the ritalinic acid or salt thereof to the methylphenidate or the salt thereof.
25. The method of any one of claims 17 to 23, wherein the orthoester is added after 98% conversion of the ritalinic acid or salt thereof to the methylphenidate or the salt thereof.
26. The method of any one of claims 17 to 23, wherein the orthoester is added after 99% conversion of the ritalinic acid or salt thereof to the methylphenidate or the salt thereof.
27. The method of any one of claims 17 to 26, wherein the ratio of ritalinic acid:orthoester is from about 1:1.1 to about 1:10 molar equivalents, or from about 1:1.1 to about 1:6 molar equivalents, or from about 1:1.1 to about 1:4 molar equivalents, or from about 1:1.1 to about 1:2.5 molar equivalents.
28. The method of any one of claims 17 to 26, wherein the ratio of ritalinic acid:orthoester is from about 1:1.8 to about 1:10 molar equivalents, or from about 1:1.8 to about 1:6 molar equivalents, or from about 1:1.8 to about 1:4 molar equivalents, or from about 1:1.8 to about 1:2.5 molar equivalents.
29. The method of any one of claims 17 to 26, wherein the ratio of ritalinic acid hydrochloride:orthoester is from about 1:0.1 to about 1:9 molar equivalents, or about 1:0.9 to about 1:5 molar equivalents.
30. The method of any one of claims 17 to 26, wherein the acid catalyst is HCl and wherein the ratio of HCl:orthoester is from about 1:0.8 to about 1:10 molar equivalents.

31. The method of any one of claims 17 to 26, wherein the acid catalyst is HCl and wherein the ratio of HCl:orthoester is from about 1:0.8 to about 1:2 molar equivalents.
- 5 32. The method of any one of the preceding claims, further comprising the step of isolating said methylphenidate or salt thereof from the product mixture.
33. The method of claim 32, wherein said isolating step is carried out (i) by cooling the product mixture, (ii) by adding a solvent in which the methylphenidate or methylphenidate salt has reduced solubility to the product mixture, (iii) by removal of at least a portion of the methanol from the product mixture, by (iv) adding a crystallization seed to the product mixture, 10 or (v) by a combination of any of (i) to (iv).
34. The method of claim 33, wherein said isolating step comprises adding a solvent in which the methylphenidate or salt thereof has reduced solubility to the product mixture so as to cause the methylphenidate or salt thereof to precipitate out of solution. 15
35. The method of claim 34, wherein the solvent is selected from the group consisting of acetates, ketones, ethers, aromatic solvents, and linear or branched C₄₋₂₀ alkanes.
- 20 36. The method of claims 34 or 35, wherein said solvent is selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, t-amyl alcohol, cyclopentanol, methyl acetate, ethyl acetate, n-propyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, isobutyl acetate, acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, dibutyl ether, cyclopentyl methyl ether, anisole, toluene, xylene, hexanes, heptanes, and mixtures thereof. 25

37. The method of any one of claims 34 to 36, which further comprises:
removing at least a portion of the methanol from the product mixture
simultaneous with adding said solvent.
38. The method of any one of claims 34 to 36, which further comprises:
5 removing at least a portion of the methanol from the product mixture prior to
adding said solvent.
39. The method of any one of the preceding claims, wherein the reaction
temperature is from about 15 °C to about 25 °C, and the HCl concentration is
from about 3 M to about 8 M; or the reaction temperature is from about 20 °C
10 to about 40 °C, and the HCl concentration is from about 2 M to about 6 M; or
the reaction temperature is from about 25 °C to about 35 °C, and the HCl
concentration is from about 2 M to about 6 M; or the reaction temperature is
from about 10 °C to about 30 °C, and the HCl concentration is from about 3
15 M to about 10 M; or the reaction temperature is from about 35 °C to about
45 °C, and the HCl concentration is from about 1.3 M to about 5 M; or the
reaction temperature is from about 20 °C to about 30 °C, and the HCl
concentration is from about 3 M to about 6 M, or the reaction temperature is
from about 30 °C to about 40 °C, and the HCl concentration is from about
1.3 M to about 6 M, or from about 2 M to about 6 M.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 132362

Bogotá D.C., Diciembre 12 de 2014 - 08:17:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	121058	13/11/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	128527	02/12/2014		422.000.00
RECIBO DE CA	999999999	131207	10/12/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	131220	10/12/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	131242	10/12/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	131243	10/12/2014		1.000.00

RECIBO DE CA	999999999	131244	10/12/2014		1.000.00
--------------	-----------	--------	------------	--	----------

RECIBO DE CA	999999999	131245	10/12/2014		5.000.00
--------------	-----------	--------	------------	--	----------

RECIBO DE CA	999999999	131247	10/12/2014		5.000.00
--------------	-----------	--------	------------	--	----------

RECIBO DE CA	999999999	131248	10/12/2014		5.000.00
--------------	-----------	--------	------------	--	----------

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

29 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

31.000.00

Vr.CONCEPTO

899.000.00

\$899.000.00

SON: **OCHOCIENTOS NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 13-168680-00009-0000Fecha: 2014-12-12 16:25:00 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios. 23

Cob- 20340-841-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 12 de 2014 - 08:17:02