

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-095718- -00011-0000

Fecha: 2012-11-16 16:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **08.095.718**
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODOS PARA LA ELABORACIÓN DE ESCITALOPRAM**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha solicitud: 10 de septiembre de 2008

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. **12156** notificado por fijación en lista del 13 de julio de 2012.

2. Mediante memorial radicado el día 10 de septiembre de 2012 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **12156**.

3. Mediante oficio No. **12156** 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 son las siguientes:

3.1 De la solicitud de patente

3.1.1 Reivindicaciones

De manera resumida, el Examinador expone lo siguiente:

- Reivindicaciones 1 y 16: no son claras porque no definen las condiciones específicas del método ni las proporciones de los reactivos.
- Reivindicación 2: no es clara debido al uso de la expresión "no más de".

- Reivindicaciones 5, 8 y 19: no mencionan los compuestos específicos que hacen parte de la invención.
- Reivindicación 6: presenta falsa dependencia de la reivindicación 5 porque reclama agua como disolvente orgánico.
- Reivindicación 7: no es clara porque define el ácido quiral por su capacidad de protonar.
- Reivindicaciones 9, 10, 11 y 15: no son claras porque no definen las temperaturas con rangos concretos.
- Reivindicación 11: no señala la cantidad adicionada de siembra con cristales de la sal deseada. No es claro el momento en el cual se adicionan los cristales.
- Reivindicaciones 13, 14, 17 y 18: no son claras porque no definen las condiciones esenciales de cada una de las etapas.

3.1.2 Descripción

El Examinador considera que la descripción no es clara porque no se divulga la obtención de cristales con buenas propiedades de filtración y con menos purificaciones adicionales.

3.2 Análisis de patentabilidad

3.2.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se cita el documento D1: WO 2006106531. Según el Examinador, aunque el problema técnico planteado en la solicitud ya ha sido resuelto de manera similar por D1, la persona medianamente versada en la materia incluiría un alcohol alternativo como 1-propanol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, en el procedimiento de D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

4. 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:

4.1 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 15 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se ha modificado el pliego reivindicatorio para definir con claridad y concisión los pasos, condiciones, elementos y proporciones del método. Particularmente, la nueva reivindicación 1 recita:

1. *Un método para la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, en sus enantiómeros aislados, donde dicho método comprende la etapa de la cristalización fraccional de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal, con el enantiómero (+)- (S,S) o (-)- (R,R) del ácido O,O'-di-p-toluoil-tartárico, en un solvente de acuerdo con los siguientes pasos:*

- a. *Mezclar entre 0 y 1 mol del enantiómero (+)- (S,S) o (-)- (R,R) del ácido O,O'-di-p-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en un sistema de solvente que comprende entre 50% y 100% de 1-propanol,*
- b. *Mantener la mezcla definida en a) a una primera temperatura en el rango de 20°C a la temperatura de reflujo, por un periodo en el rango de 0 a 4 horas, antes de enfriar y sembrar la mezcla con cristales de la sal deseada a la primera temperatura,*
- c. *Enfriar la mezcla definida en b) dentro de las 8 horas siguientes a una segunda temperatura en el rango de 0°C a 40°C, y*
- d. *Separar la sal precipitada del licor madre dentro de las 8 horas después del inicio de la precipitación.*

Las reivindicaciones restantes han sido modificadas según la nueva reivindicación 1, por lo que éstas también definen con claridad todos los detalles del método.

En consecuencia, el pliego reivindicatorio cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486. Adicionalmente, esta nueva reivindicación 1 encuentra debido soporte tanto en la descripción como en el pliego reivindicatorio originalmente presentados. Por lo tanto, las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

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.

Consecuentemente, 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.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

Ahora bien, respetuosamente nos apartamos de la opinión del Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requerimiento de nivel inventivo como se demuestra a continuación:

En vista de las modificaciones introducidas, el método de la presente solicitud se no sólo se diferencia aún más de las enseñanzas de D1 sino que además provee un efecto técnico inesperado. Las diferencias adicionales introducidas en la reivindicación 1 no han sido reveladas o sugeridas en D1, por lo que la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a obtener un método específico como el reivindicado en la presente solicitud.

De otro lado, se considera que la afirmación que realiza el Examinador en cuanto a que la persona medianamente versada en la materia incluiría un alcohol alternativo como 1-propanol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, en el procedimiento de D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, no se encuentra debidamente soportada. Específicamente, el Examinador no ha citado un aparte de D1 o un aparte de cualquier otro documento en donde se sugiera o motive a la persona medianamente versada en la materia a emplear un alcohol alternativo, como señala el Examinador, en un método como el que se reivindica.

Por lo tanto, no se entiende por qué dicha persona se vería motivada a seleccionar el 1-propanol para el sistema de solvente del método reivindicado. Bien ha establecido la práctica que el Examinador no puede basarse en apreciaciones personales, como lo reitera la interpretación prejudicial para el proceso 36-IP-2010:

*“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**”.*

[énfasis fuera del texto].

Para que la persona medianamente versada en la materia hubiese considerado el 1-propanol como alcohol específico, D1 o cualquier otro documento del estado de la técnica tendría que sugerir que el 1-propanol permite solucionar el problema técnico de la presente solicitud. Sin embargo, el Examinador no soporta su afirmación en ningún documento.

La presente invención hace referencia específicamente al 1-propanol y no incluye una referencia generalizada como la de D1.

Por lo tanto, dicha apreciación resulta improcedente y además va en contravía del espíritu del artículo 18.

De otro lado, si la persona medianamente versada en la materia hubiese considerado otro alcohol como el 2-propanol, no obtendría el efecto técnico inesperado que provee la

presente solicitud. Lo anterior demuestra que el empleo de 1-propanol está asociado a dicho efecto técnico y que la selección de cualquier alcohol cercano no hubiese permitido obtener el efecto.

Para soportar lo anterior, se pone a consideración las siguientes pruebas experimentales:

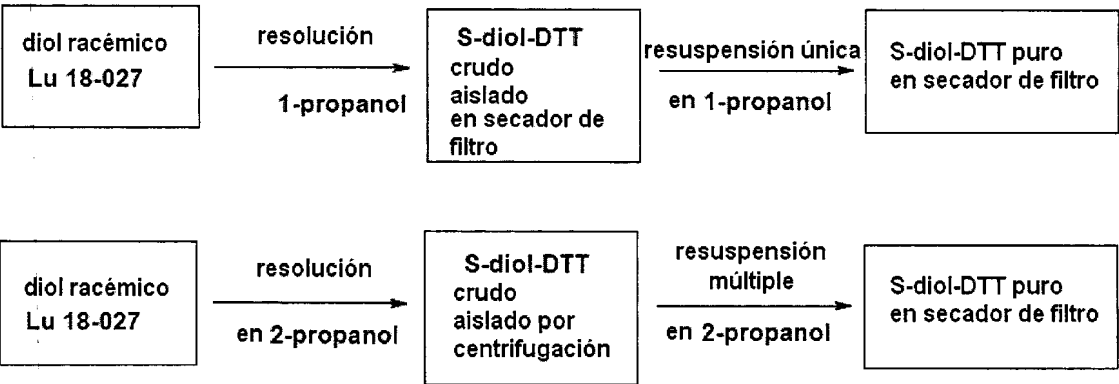
4.2.1 Resolución de 1-propanol versus 2-propanol

El proceso de resolución (tanto en 1-propanol y 2-propanol-) prevé las siguientes fases:

- 1) mezcla de base libre diol racémica con TDT precipitando así la sal diastereomérica S-diol-DTT;
- 2) aislamiento de S-diol-DTT "crudo" (primer aislamiento);
- 3) purificación del S-diol-DTT "crudo" por resuspensión;
- 4) secado.

En la resolución de diol racémico el primer aislamiento del producto (es decir, la sal diastereomérica cruda de S-diol-DTT, ESC1, Lu 30-072-DTT) se realiza a escala industrial completa en 1-propanol de una manera diferente que para el 2 -propanol.

En 1-propanol el primer aislamiento del sólido ya se ha realizado en un reactor de filtro (o un secador de filtro), mientras que en 2-propanol es necesario el uso de una centrifuga. En 2-propanol sólo en la segunda parte del proceso (es decir, en la purificación por resuspensión) es posible utilizar un filtro secador. Desde un punto de vista operativo, el uso de un secador de filtro permite tener un proceso limpio evitando la carga y descarga de producto húmedo, que es preferible cuando tienen que llevarse a cabo purificaciones múltiples para cumplir con la especificación de la pureza enantiomérica y también por razones de seguridad, toda vez que el 1-propanol y el 2-propanol son muy inflamables.



El uso de un equipo de aislamiento alternativo (secador de filtro/reactor vs centrífuga) en el primer aislamiento se debe al hecho que en 1-propanol, el tamaño de cristal es más grande y, en consecuencia, es más fácil de eliminar de las aguas madres.

El producto en S-diol-DTT crudo necesita ser purificado por resuspensión con el fin de aumentar la pureza enantiomérica. En 1-propanol es suficiente una sola resuspensión, mientras que en 2-propanol se requieren múltiples resuspensiones (3-4). Por supuesto, por razones económicas y ambientales se desea utilizar el menor disolvente posible en el proceso global.

Durante la resuspensión del PSD está mejorando tanto para 1-propanol como para 2-propanol y como consecuencia también la filtrabilidad.

4.2.2. Tiempos de filtración escala industrial

La resolución de 2-propanol se aplicaba a escala industrial en 2005 y 2006. Desde finales de 2006 se ha cambiado completamente al proceso en 1-propanol.

En este documento se proveen datos de ambos procesos. En cuanto al proceso en 2-propanol, se proveen los datos de la campaña de validación de 700kg de Lu18-027-S (sección 3.2.2.1). Para la comparación, se proveen también los datos de los lotes de validación en 1-propanol (sección 3.2.2.2). Sin embargo, debe notarse que el tamaño del lote fue diferente (600 kg en lugar de 700 kg). La comparación de las campañas de validación podría sugerir que no hay diferencia tan grande en los tiempos de filtración en 2-propanol vs 1-propanol. En este aspecto hay que señalar que durante la campaña de validación en 1-propanol se notó que la tela del secador del filtro no estaba funcionando correctamente, ya que sus poros se bloquearon parcialmente y por lo tanto la filtración tomó más tiempo. No se realizó lavado de la tela se realizó entre los lotes de la campaña. Ahora, la tela de filtro se lava después de cada lote y por lo tanto la filtración es muy rápida. Los datos de los últimos lotes de producción se presentan (sección 3.2.2.2). El tamaño actual de lote es de 660 kg de Lu 18-027-S.

4.2.2.1 Resolución en 2-propanol (isopropanol, IPA)

Se aisló el producto crudo en isopropanol por medio de una centrífuga. Sin embargo, la pureza enantiomérica fue baja debido a la eliminación incompleta de los licores madre. La centrífuga debe ser descargada y este "sólido" muy húmedo tiene que ser recargado en otro reactor para purificaciones múltiples (3-4) por re-suspensión. Es relevante mencionar que no fue posible utilizar un secador de filtro para aislar el producto crudo porque el sólido pasa parcialmente a través de la tela y los licores madre, que son muy viscosos, crean una película

sobre la tela que ralentizó o bloqueó la filtración. Si una tela con un menor tamaño de poro se utiliza, la contrapresión es alta y la filtración toma un largo tiempo o se hace imposible.

Los datos en la tabla siguiente han sido obtenidos de los registros de los tres lotes de validación:

Campaña de validación: Aislamiento de S-diol-DTT por centrifugación y purificación con secador de filtro (PF-01).

Paso	Descripción	ESC1GU05B001	ESC1GU05B002	ESC1GU05B003
1	Filtración de la mezcla de resolución en una <u>centrífuga</u> y lavado	14 h (9 centrifugaciones)	12h 5min (8 centrifugaciones)	18h 15min (8 centrifugaciones)
		↓	↓	↓
		ESC105B004	ESC105B005	ESC105B006
2	Filtración en PF-01 después de la primera resuspensión en 2-propanol	5h 5min	7h 40min	8h 45min
3	Filtración en PF-01 después de la segunda resuspensión en 2-propanol	6h 5min	6h 5min	5h 15min
4	Filtración en PF-01 después de la tercera resuspensión en 2-propanol	10h 30min	4h 25min	3h 55min
5	Filtración en PF-01 después de la cuarta resuspensión en 2-propanol	No se realizó	No se realizó	6h5min

4.2.2.2 Resolución en 1-propanol (n-propanol, NPA)

Los datos han sido obtenidos de los registros de los tres lotes de validación. La validación se lleva a cabo en la escala de 600 Kg de dicarbinol hemisulfato (Lu 18-027-S).

Los datos de lotes de validación se indican en la siguiente tabla. S-diol-DTT se aisló de la mezcla de resolución por filtración en un secador de filtro (PF-01). El sólido se lavó con 1-propanol y después se purificó en el mismo equipo por una sola resuspensión en 1-propanol.

Campaña de validación: aislamiento y la purificación del producto S-diol-DTT en el secador de filtro (PF-01).

Paso	Descripción	ESC107B003	ESC107B004	ESC107B005
1	Filtración de la mezcla de resolución en PF-01	5h 5min	5h 50min	7h 30 min
2	Lavado de la torta con n-propanol	4h 45min	6h	3h 45min
3	Filtración después de una sola resuspensión en 1-propanol PF-01	5h	6h 10min	7h 8min
4	Primer lavado de la torta con n-propanol	10h 5min	15h	10h 48min
5	Segundo lavado de la torta con n-propanol	1h 17min	6h 45min	6h

En la siguiente tabla se muestran los tiempos de filtración de LuPI para la producción actual de S-diol-DTT (ESC1) en 1-propanol:

Producción actual: aislamiento y purificación del producto S-diol-DTT en el secador de filtro (PF-01).
Tamaño de lote 600 Kg de Lu 18-027-S.

Paso	Descripción	ESC109B037	ESC109B038	ESC109B039	ESC109B040	ESC109B041	ESC109B042
1	Filtración de la mezcla de resolución en PF-01	3h 43min	2h 20min	2h 25min	3h 8min	4h 10min	3h 8min
2	Lavado de la torta con n-propanol	2h 45min	3h 5min	2h 40min	2h 10min	1h 25min	2h40min
3	Filtración después de una sola resuspensión en 1-propanol PF-01	1h 15min	1h 7min	53 min	55 min	1h 10min	1h 14 min

4	Primer lavado de la torta con n-propanol	1h 40min	45min	45min	1h	50min	1h 15min
5	Segundo lavado de la torta con n-propanol	3h 10min	2h 35min	2h 43min	3h	3h	2h 53min

4.2.3 Consideraciones generales sobre la distribución del tamaño de partícula (PSD) de S-diol-TDT

En esta sección hemos se ha incluido un extracto del informe sobre la resolución relativa a la distribución del tamaño de partícula (PSD) de S-diol-TDT (código ESC1, Lupi).

En el experimento 16753, se aisló ESC1 con una pureza enantiomérica superior al 99% y un rendimiento molar del 37% (Tabla 1). Se observó sorprendentemente que en n-propanol se produjeron cristales más grandes, haciendo el aislamiento por filtración rápido. La eliminación de las aguas madre era muy eficiente y la torta se lavó con facilidad. La filtrabilidad mejorada de ESC1_NPA comparación con ESC1_IPA fue causada por un cambio en la morfología cristalina y tamaño.

De hecho el S-diol-DTT preparado en n-propanol (ESC1_NPA) muestra cristales con forma de aguja (Fig. 1). En la figura de al lado (Fig. 2), se muestran los cristales para ESC1_IPA. Es evidente que en IPA los cristales son muy pequeños y muy aglomerados.

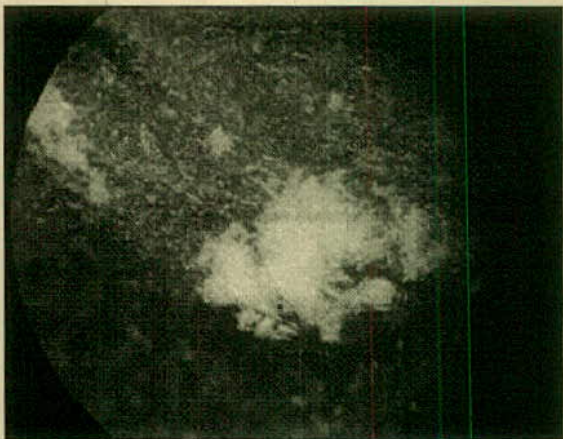


Fig. 1. ESC1_NPA

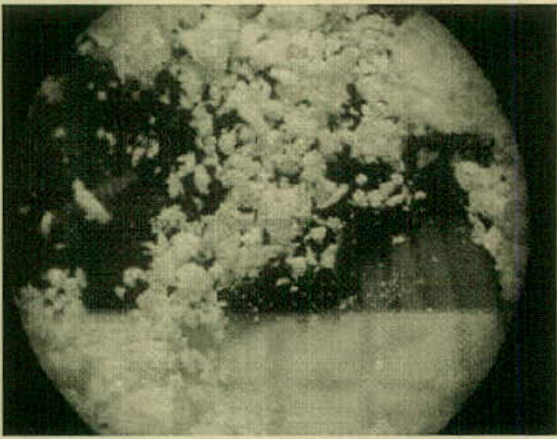


Fig. 2. ESC1_IPA

En IPA, después de la purificación por resuspensión (lo que hace que los cristales sean más grandes), el tamaño de partícula se calcula aproximadamente como 1 a 20 micras. Los cristales no obstante tienden a formar aglomerados, que hacen las mediciones PSD difíciles.

En NPA el tamaño de partícula sólo se calcula sobre la base del microscopio. La resolución en NPA da cristales ESC1 con forma de aguja. Las agujas pueden alcanzar una longitud de hasta 100 micrones. Los cristales son de nuevo muy aglomerados. Para romper los aglomerados de las muestras se sometieron a ultrasonidos antes de las mediciones PSD. Sin embargo, las agujas son muy frágiles y se rompen fácilmente. Cuando una muestra de pre-tratado se sometió a mediciones de difracción de láser (seco o polidisperso en heptano) el valor D50 es de alrededor de 6 micras, la D90 aproximadamente 17 micras. Sin embargo el análisis de imagen simple con el microscopio indica que el valor D90 debería ser superior. Las partículas se estiman en el intervalo de 25 a 100 micras.

Los grandes cristales formados en NPA hacen la filtración rápida y fácil, y por lo tanto la eliminación de las aguas madres es muy eficiente.

4.2.4 Nota final

En el secador de filtro, la torta es exprimida y mezclada por el agitador especialmente durante el secado causando fresado sustancial de los cristales frágiles. El producto descargado es por lo tanto un polvo muy fino no representativo del producto húmedo.

4.3 Conclusión

La conclusión del Examinador no ha tenido en cuenta las particularidades reportadas en los resultados experimentales y que demuestran que el empleo del 1-propanol provee un efecto técnico inesperado no enseñado o sugerido por el arte previo.

El mérito investigativo aportado por esta solicitud ha sido reconocido por diferentes jurisdicciones, tales como la Estados Unidos mediante la patente No. US 8,022,232 B2

Por lo tanto, el método de la presente solicitud resulta inventivo y la objeción formulada por el Examinador se ve superada.

5. 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 para las

reivindicaciones 1 a 4. 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. 12156, 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 15 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-03003-0801-007-7

COLO-03003-264-021-8

COLO-03003-264-022-6

JMS\JMS\ID-230215\WPCL3003

No. M-2012-230215\JMS



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

H. LUNDBECK A/S

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dinamarca	9 Ottiliavej, 2500 Valby-Copenhagen,	Valby-Copenhagen
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.095.718

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.**

5. Anexos



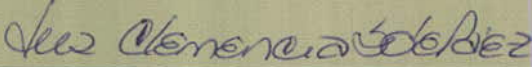
Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

JMS\NCA\WPCL3003\ID-230289

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una mezcla racémica o no racémica de enantiómeros, en sus enantiómeros aislados, donde dicho método comprende la etapa de la cristalización fraccional de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo como una sal, con el enantiómero (+)- (S,S) o (-)- (R,R) del ácido O,O'-di-p-toluoil-tartárico, en un solvente de acuerdo con los siguientes pasos:

- a. Mezclar entre 0 y 1 mol del enantiómero (+)- (S,S) o (-)- (R,R) del ácido O,O'-di-p-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en un sistema de solvente que comprende entre 50% y 100% de 1-propanol,
- b. Mantener la mezcla definida en a) a una primera temperatura en el rango de 20°C a la temperatura de reflujo, por un periodo en el rango de 0 a 4 horas, antes de enfriar y sembrar la mezcla con cristales de la sal deseada a la primera temperatura,
- c. Enfriar la mezcla definida en b) dentro de las 8 horas siguientes a una segunda temperatura en el rango de 0°C a 40°C, y
- d. Separar la sal precipitada del licor madre dentro de las 8 horas después del inicio de la precipitación.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque se emplea entre 0 y 0,5 mol del enantiómero (+)- (S,S) o (-)- (R,R) del ácido O,O'-di-p-toluoil-tartárico por mol de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque se emplea ácido (+)-O,O'-di-p-toluoil-(S,S)-tartárico.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque se emplea ácido (-)-O,O'-di-p-toluoil-(R,R)-tartárico.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el sistema de solvente comprende uno o más co-solventes orgánicos.
6. Un método de acuerdo la reivindicación 5 caracterizado porque los co-solventes se seleccionan del grupo que consiste de tolueno, dietiléter, acetato de etilo y diclorometano, más en particular, tolueno.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el sistema de solvente comprende agua.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el sistema de solvente comprende un ácido aquiral que se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético y ácido metanosulfónico, más en particular, ácido acético.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque la mezcla de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, ácido (+)-(S,S) o (-)-(R,R)-O,O'-di-p-

toluol-tartárico y el sistema solvente se siembra con cristales de la sal deseada durante el enfriamiento.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la sal separada se lava dentro de las 4 horas siguientes.

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la sal separada se resuspende o se recristaliza una o más veces en un sistema solvente que comprende 1-propanol o etanol, mediante el calentamiento hasta una temperatura en el rango de 30°C a la temperatura de reflujo para el solvente, más en particular, 40°C a 60°C, seguido del enfriamiento hasta una temperatura en el rango de 0°C a 40°C.

12. Un método para la elaboración de escitalopram, que comprende el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende una transformación estereoselectiva de uno de los enantiómeros aislados de 4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en escitalopram.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, donde el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es transformado de manera estereoselectiva en escitalopram.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorofenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo se hace reaccionar con un cloruro ácido o anhídrido ácido, en presencia de una base.