

4
173

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 00 033208-00011 0000
PAG. 27 DE 11 14 24 12 000 0020 INCREACIONES
TR 2 PATENTES
E 12 REGISTRO
1111 RESQUESTAREQUE F. 12

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels. (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2336/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00.033.208

Solicitud de patente a nombre de **Syngenta Participations AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Syngenta Participations AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 17647 notificado por fijación en lista el 16 de Febrero de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 090, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, el cual corresponde al juego de reivindicaciones que reemplaza el actualmente presentado, el cual se caracteriza de la siguiente manera:

1.1 La reivindicación 1 se encuentra limitada al dihidrato de pimetrozina, lo cual correspondía a la materia objeto de la antigua reivindicación 3.

1.2 Las reivindicaciones 3 a 5 que se encuentran dirigidas al método de preparación de la composición plaguicida, tienen su sustento por ejemplo en la página 18, líneas 25 hasta la página 19, línea 19 de la memoria descriptiva de la presente invención.

1.3 La nueva reivindicación 6 corresponde a la antigua reivindicación 4.

Respecto a este nuevo capítulo reivindicatorio modificado, atentamente me permito manifestar que no involucra ampliación alguna de la materia contenida en la presente invención. Por el contrario, limita el alcance de la materia reivindicada diferenciándola aún más de lo revelado en la técnica anterior.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 06-39,281 del 24 de mayo de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones y la descripción.

2. En cuanto a la antigua reivindicación 8, me permito manifestar que dicha reivindicación ya no se encuentra contemplada dentro del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Nivel Inventivo

El examinador establece en el folio 156 del concepto técnico que: *"Para examinar el nivel inventivo de esta solicitud conviene anotar que en 1965, las investigaciones de W. McCrone y col^l pusieron en evidencia la existencia de diferentes formas cristalinas. De esta manera, no se puede subestimar que cuando se trabaja con sustancias activas y parámetros cambiantes en los procesos pueden aparecer transformaciones de fases y con ello los polimorfos y pseudopolimorfos."*

Sobre este particular, respetuosamente me permito decir que el hecho de que desde el año de 1965, se conociera una estudio en formas cristalinas, no quiere decir que la investigación quedara satisfecha con dicha observación, toda vez que la idea de la ciencia es seguir investigando e innovar en todos los campos en especial en las formas cristalinas de compuestos, esto con el fin de brindar solución a dificultades que persisten en la técnica, como por ejemplo la solucionada en esta solicitud: el hecho de que la pimetrozina mostrara problemas de estabilidad debido a que las formulaciones plaguicidas que contenían pimetrozina exenta de agua y exenta de solvente luego de su exposición a la atmósfera una vez abierto el recipiente que las contenían, se estropearan y por ende se requiriera de estar re-sellando los contenedores de manera hermética todo el tiempo.

Ese despacho puede notar que gracias a la investigación y al desarrollo de ideas que vienen a través del tiempo como el concepto de cristalización entre otros, se hacen aportaciones significativas a los diversos campos técnicos, en este caso a las formulaciones insecticidas de pimetrozina.

Se indica también en dicho examen de fondo que: *"Es de conocimiento básico para una persona medianamente versada en el arte técnico correspondiente que el polimorfismo, es un fenómeno que experimenta un especie química y que se manifiesta con la formación de diferentes formas cristalinas cuando dicha especie es sometida a diferentes condiciones de temperatura, índice de cristalización, naturaleza del solvente, velocidad de enfriamiento, agitación, cantidad de solvente usado y pureza del solvente. Como este proceso de cristalización es controlable puede ocurrir que no se obtenga un polimorfo puro sino que en la red del cristal quede atrapado solvente en una cantidad estequiométrica originando un solvato o pseudopolimorfo. Ahora bien, el agua es ampliamente conocido como el solvente universal y además se sabe que en tiempos de exposición cortos bajo condiciones de humedad, los compuestos tienen cierta capacidad de incorporar moléculas de agua, en cuyo caso al pseudopolimorfo se le conoce como hidrato; para todos los otros solventes se denominan solvatos."*

Si bien las apreciaciones del examinador son correctas, también es cierto que la presente invención hace un aporte sustancial a la técnica de las composiciones de

pimetrozina, toda vez que se logró demostrar que este compuesto seco y exento de agua y solvente se encuentra en la posición de recuperar de una manera reversible agua o solvente a partir de la atmósfera o durante la mezcla o molienda, con lo cual se presentaba los problemas cuando se almacenan composiciones plaguicidas de este compuesto, lo cual se logra solucionar al introducir la pimetrozina en la forma de un solvato definido, hecho que no se contempla en la referencia D1 citada por el examinador.

En cuanto a la objeción según la cual *"De acuerdo a lo anterior, se considera que no obstante el solvente usado en la cristalización afecte las propiedades físicas (presencia de polimorfos) del compuesto activo, éste no le imprime un cambio que signifique un salto en la formulación de la regla técnica ya que no se obtuvo un compuesto distinto sino que cada uno de estos solvatos corresponden a distintas formas físicas del mismo principio activo donde, con los conocimientos integrantes del estado de la técnica, el experto medio habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de estabilidad al almacenamiento y procesamiento hasta llegar a la formulación del ingrediente activo."*

Al respecto, me permito decir que es bien sabido desde el punto de vista químico que cuando dos sustancias presentan características físicas diferentes como el punto de fusión y la solubilidad, entre otras, se considera que son sustancias diferentes. En el presente caso, sí se obtuvo un compuesto distinto, toda vez que el dihidrato de pimetrozina, presentará propiedades fisicoquímicas como el punto de fusión, bien distintas a las del compuesto en su estado amorfo.

Adicionalmente, sí existe un salto cualitativo en la regla técnica toda vez que en la técnica anterior, en las formulaciones plaguicidas participaba la pimetrozina en estado amorfo -con propiedades bien diferentes al dihidrato- presentándose los problemas de estabilidad y almacenamiento, hecho que es superado en gran medida mediante la participación del dihidrato de pimetrozina de la presente invención, lo cual no resulta evidente a partir de la enseñanza de la técnica anterior y en especial de un documento como D1, donde no se sugiere o se proporciona indicio alguno de que en las composiciones plaguicidas se pueda incluir un hidrato de pimetrozina.

Igualmente se indica en dicho examen que: *"Si se tiene en cuenta la publicación Ashizawa y colaboradores [...] la obtención de los solvatos como los mismos pseudopolimorfos ha sido motivo de estudios a lo largo de estos años y pone evidencia que en realidad después de la publicación en 1990 de la patente US4 931 439 (considerada como la anterioridad de esta solicitud) donde se divulgó la pimetrozina lo que hace (si no lo ha hecho antes) cualquier experto medio en el tema, es la caracterización de los compuestos. Para ello es importante recordar que los compuestos químicos, y de manera especial los principios activos, sólo pueden considerarse completamente caracterizados si se conoce:*

- La estructura química,
- La estereoquímica,
- La fórmula molecular,
- El peso molecular,
- Propiedades generales (punto de ebullición y de fusión, rotación óptica, perfil de solubilidad, pH en solución, coeficientes de partición, constantes de disociación)

- La forma del sólido (monocristal, policristalino, el número, el tamaño, la forma y la distribución de las partículas cristalinas) o estructura del cristal,
- Los defectos cristalinos (tipo número y distribución),
- Las impurezas y su distribución al azar o no,
- La textura, entre otros.

En este orden de ideas, la presente solicitud carecería de nivel inventivo ya que tanto los solvatos como su obtención obedecen a una reproducción, en lo sustancial de los medios utilizados generalmente por la comunidad científica como es la producción de las pseudo formas cristalinas a través de la interacción de principios activos con solventes en búsqueda del mismo tipo de resultado encontrado en el estado del arte cual fuere la consecución de propiedades físicas adecuadas para llegar a una buena estabilidad al almacenamiento y en el procesamiento de la formulación."

En cuanto a estas afirmaciones, me permito decir que si bien en el estado del arte se conocía el concepto básico de la cristalización y el de las formas cristalinas, también es cierto que no se constituye en un hecho fundamental para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, esto, debido a que no existía en el estado del arte, antes de la fecha de conocerse el objeto de la esta solicitud, alguna forma o manera de obtención del dihidrato de pimetrozina, y aún más que se considerara el problema de la estabilidad al almacenamiento de dicha sustancia en composiciones plaguicidas.

Concepto Nivel Inv.

Por consiguiente, teniendo en cuenta las características que el examinador antes mencionó para la caracterización de una sustancia, entendiéndose aquí caracterización como diferenciación entre dos sustancias, no hubiera sido obvia la materia diferente dihidrato de pimetrozina, que como se dijo antes presentará características que la diferencian de la materia pimetrozina, a partir de la técnica anterior, en especial del documento D1.

No hubiera sido obvia por no se? mencionaban D.

Con relación a lo expuesto en el concepto técnico 090 según lo cual "En relación al método de preparación de la composición y del compuesto se considera que el ejemplo P.3 de D1 muestra claramente que la pimetrozina obtenida en la mezcla de reacción disuelta en etanol es sometida a un proceso de cristalización; por lo que la preparación de la forma solvato se deriva de manera evidente del estado del arte en el que la sustancia exenta de solvente se pone en contacto con el agente de solvatación. De otro lado, es importante anotar que la obtención de cristales se realiza por el método convencional ampliamente difundido como cristalización en el que una sustancia se disuelve en un solvente hasta tener una solución saturada y se calienta a alta temperatura para aumentar la solubilidad en el solvente y luego se enfría para que el exceso de sólido disuelto a esta temperatura se pueda separar en forma de cristales..."

Sobre este particular, reitero que si bien es conocido el concepto de cristalización, es bien sabido que cada sustancia cristalizará mediante una serie de condiciones que son específicas y el hecho de que se conozca la cristalización no es razón suficiente para decir que el método de preparación sería obvio o evidente, toda vez que éste surge a partir de la experimentación y no a partir de consideraciones meramente intelectuales.

cuales que no se pueden derivar?

y de análisis.

En este sentido, me permito citar la referencia "Protein Crystallization: Theory and Practice" de Michael B. Barry, 1995 de la cual adjunto copia

informal, donde se establece que la cristalización de macromoléculas sin caracterización o incluso de las bien caracterizadas no es tan directa como podría parecer. De hecho, existe un número grande de condiciones posibles, las cuales deben ser analizadas para su capacidad de producir cristales.

177 E
los cuales parecen llegar a ella la propia

Aún más, para ejemplificar esto, al considerase una selección inicial donde únicamente se emplean cinco precipitantes diferentes, siendo éste un número moderado para comenzar. A través de la combinación de las categorías principales con aditivos, existen probablemente cientos de precipitantes viables, cada uno con su propia y única capacidad para influenciar o desencadenar la cristalización. Cada uno de estos cinco precipitantes se colocan con la macromolécula en cuatro concentraciones y cada uno de estos grupos se establece a un valor de pH diferente, por ejemplo entre 4 y 9 y en intervalos de unidad de pH. Ya para este punto, existen ciento veinte (120) condiciones para ser probadas. Si además, se consideran dos temperaturas diferentes, dígame por ejemplo 4 y 20 grados centígrados, y se prueban dos concentraciones de la macromolécula para todas estas condiciones, el número de ensayos *iniciales* alcanza el número de 500. Es innecesario decir que entre más variables se prueben, más gastos se presentan en términos de trabajo y de macromolécula, todo lo cual es inútil si las condiciones son incorrectas para que suceda la cristalización.

el hecho siguiente universal

Estos el caso de la parte solución y están descritos todos estos ejemplos?

Frase de McCrone

Además de esto, la cinética de la nucleación y el crecimiento de cristales varían aparentemente de manera aleatoria. Por consiguiente, una condición que es viable para el crecimiento de cristales pero que resulta inestable para la nucleación puede tomar días y hasta años a fin de producir cristales, mientras que otra condición podría producir cristales en cuestión de minutos. Peor aún, puede suceder la cristalización microscópica pero pasa desapercibida debido a su similitud en apariencia al soluto precipitado. La apariencia de los cristales en selecciones iniciales es raramente obvia. En la mayoría de las veces la cristalización no resulta ser completamente obvia.

En este sentido, como se puede apreciar en la copia adjunta, si bien la cristalización es un fenómeno conocido, no es un hecho obvio, así como lo quiere hacer ver ese despacho. De hecho, tal afirmación es el producto de un análisis del tipo hindsight toda vez que el enfoque hecho por esa dependencia se realiza a partir del método de preparación ya conocido y divulgado por la presente invención, sin tener en cuenta el hecho de que en ninguna parte de la técnica anterior y en especial en el documento D1 se sugería alguna forma de preparación del dihidrato de pimetrozina y sin hacerse siquiera la pregunta de si hubiera sido obvio el método de preparación del dihidrato de pimetrozina.

4. Finalmente, con relación al artículo solicitado por ese despacho mediante el oficio 1765, atentamente me permito decir que dicho documento revela en su parte introductoria que se requiere de un concienzudo estudio del comportamiento polimórfico de un compuesto biológicamente activo novedoso a fin de propósitos de patentabilidad y de registro, hecho significativo y de relevancia al momento de juzgar los requisitos de patentabilidad de una invención ya que a nivel mundial se reconoce la importancia de este fenómeno en la

178 E

consecución de soluciones inventivas a problemas existentes en la técnica como lo es la estabilidad de compuestos y solubilidad entre otros.

De hecho, este documento realza la importancia de los polimorfos en diversos campos de la tecnología como en la industria de los pigmentos y tinturas, lo cual quiere decir que este fenómeno es importante y juega un papel preponderante en la innovación de nuevos productos que aporten beneficios al bienestar humano general, como así lo realiza la presente invención a través de composiciones plaguicidas para controlar plagas de insectos, en donde participa un compuesto dihidratado de pimetrozina.

→ PATENTE

Si bien este documento hace referencia a la predicción de posibles estructuras cristalinas a partir de principios básicos, como por ejemplo la estructura molecular, también es cierto que establece que aún es controversial el hecho de si es viable la predicción de polimorfos a partir de los principios básicos.

De otra parte, en cuanto a una posible objeción de los requisitos de patentabilidad de la presente invención con relación a este documento, atentamente me permito manifestar que esta referencia no podría desvirtuar la materia objeto de esta solicitud, toda vez que no hace alusión alguna a un método de predicción de pseudopolimorfos de la pimetrozina.

En conclusión, el examinador podrá notar que bajo las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, se superan las objeciones planteadas, con lo cual se brinda cabal cumplimiento a los requerimientos establecidos en el concepto técnico No. 090 y por lo tanto, respetuosamente se solicita a ese despacho conceder el privilegio de patente para la presente solicitud.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

2536 179

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,281
FECHA : MAYO 24 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48487980	23/05/2006	6,492,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

180 ~~2~~

Protein Crystallization: Theory and Practice

Excerpts from:

Structure and Dynamics of *E. coli* Adenylate Kinase
A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE DOCTOR OF
PHILOSOPHY

Michael B. Berry
W. M. Keck Center for Computational Biology
Rice University
Houston, TX
9/17/95

Copyright 1995

Disclaimer

This is my version of a basic-to-advanced guide to the crystallization of proteins. Actually, it's just excerpts from

Strategies for screening crystallization conditions

Crystallization of uncharacterized or even well characterized macromolecules is not nearly as straightforward as it might seem. There are a vast number of possible conditions which must be analyzed for their ability to produce crystals.

← Cuando se sale de lo convencional

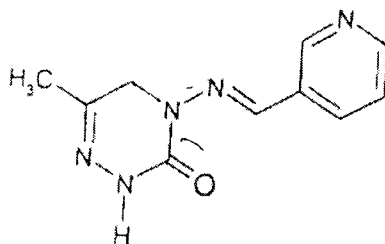
To exemplify this, consider an initial screen where only five different precipitants are to be used. (This is a conservative number to start with. Through combination of the major categories with additives, there are probably hundreds of viable precipitants, each with their own unique ability to influence or trigger crystallization.) Each of these five precipitants are set up (with the macromolecule) at four concentrations, and each of these groups is set up at a different pH, from 4-9 at one pH unit intervals. At this point 120 conditions are to be tried. If two different temperatures (say, 4 degrees and 20 degrees C) and two macromolecule concentrations are tried for all these conditions, the number of *initial* trials approaches 500. Needless to say, the more variables which are tested, the greater the expense in terms of labor and macromolecule, all of which is for naught if the conditions are incorrect for crystallization to occur.

To add to this, the kinetics of nucleation and crystal growth vary in a seemingly random fashion. Thus, a condition which is viable for crystal growth but unstable for nucleation may take days to years to produce crystals, whereas another condition might produce crystals in a matter of minutes. Worse yet, microscopic crystallization might occur but go unnoticed due to its similarity in appearance to precipitated solute. (The appearance of crystals in initial screens is only rarely obvious. Most of the time crystallization is completely inobvious.)

182 ~~40~~REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

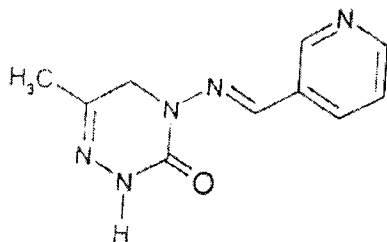
R/ nac

• $[H_2O]_s$ (I).

5

en forma esencialmente pura, en donde s es 2; y en donde el compuesto está en la forma libre o en la forma de sal, y los tautómeros del mismo, cada uno en forma libre o en forma de sal.

- 10 2. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual un compuesto no solvatado plaguicidamente activo de la fórmula:

ANTIGUA
R/ 7

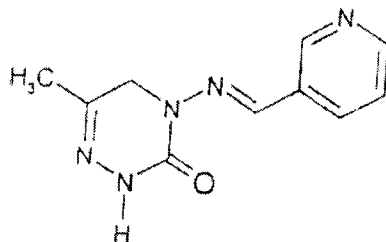
- 15 es puesto en contacto con agua.

183

3. Un método para la preparación de una composición plaguicida que contiene un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la fórmula (I) y uno o más auxiliares, el cual comprende mezclar o moler íntimamente un compuesto esencialmente libre de solvato de la fórmula

composic

5



junto con los excipientes de formulación y con agua.

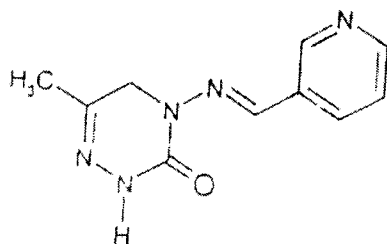
10 4. Un método para la preparación de una composición que contiene un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la fórmula (I) y uno o más auxiliares, el cual comprende mezclar o moler íntimamente el ingrediente activo de la fórmula (I) con los excipientes de formulación.

composic

15 5. Un método para la preparación de una composición plaguicida, la cual contiene un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la fórmula (I) y uno o más adyuvantes, el cual comprende moler una mezcla plaguicida que contiene un compuesto esencialmente libre de solvato de la fórmula

composic

ventoso técnica del dibujo



y uno o más adyuvantes, en contacto con un exceso de agua, y el agua se retira de nuevo al final por ejemplo mediante evaporación.

- 5 6. Una composición plaguicida la cual contiene un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, y uno o más adyuvantes.

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

**Expediente N° 00-33208
IPC A01N43/707
CONCEPTO TÉCNICO N° 1161**

Realizado el estudio de fondo definitivo de la solicitud de patente de invención No. 00-33208 con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y teniendo en cuenta el memorial del interesado radicado bajo el mismo número del 13 de junio de 2006, se notifica el siguiente Concepto Técnico:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS

- ❖ Para el presente estudio se tuvo en cuenta el capítulo descriptivo, folios 3 a 33 presentados originalmente, folios 136 a 140 correspondiente a la descripción y reivindicaciones 1 a 6, folios 182 a 184 anexados como respuesta al requerimiento de fondo; lo cual fue aceptado dado que éste no implica una ampliación de la solicitud originalmente presentada conforme lo establece el artículo 34 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina "**art. 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material.**".
- ❖ Se acepta reivindicación de prioridad CH 905/99 y CH1606/99 del 12 de mayo y del 3 de septiembre de 1999 respectivamente.

2. OBJETO DE LA INVENCION

- **Título: Solvatos de pimetrozina, insecticidamente activos, composiciones que contienen estos compuestos y métodos tanto para producir dichos compuestos y composiciones como para controlar plagas animales con estas composiciones.**
- La invención consiste en:

Reivindicación 1: Compuesto de la fórmula (I) tal como se definen en el folio 182.

Reivindicación 2: Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto no solvatado, plaguicidamente activo, se pone en contacto con agua.

Reivindicación 3: Un método para la preparación de una composición plaguicida que contiene el compuesto que se define en la reivindicación 1 y uno o más auxiliares, el cual comprende mezclar o moler íntimamente un compuesto exento de solvato junto los excipientes de formulación y con agua.

Reivindicación 4: Un método para la preparación de una composición plaguicida que contiene el compuesto que se define en la reivindicación 1 y uno o más auxiliares, el cual comprende mezclar o moler íntimamente el ingrediente activo de la fórmula (I) con los excipientes de formulación.

Reivindicación 5: Un método para la preparación de una composición plaguicida que contiene el compuesto que se define en la reivindicación 1 y uno o más adyuvantes, el cual comprende moler una mezcla plaguicida que contiene un compuesto libre de solvato y uno o más adyuvantes, en contacto con un exceso de agua, y el agua se retira de nuevo al final por ejemplo mediante evaporación.

Reivindicación 6: Una composición plaguicida que contiene un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, y uno o más adyuvantes.

- ❖ La clasificación según la IPC correspondiente al objeto de la solicitud es A01N43/707.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

- ❖ La fecha a partir de la cual se realizó la búsqueda de anterioridades corresponde al 11 de mayo de 1999.

- ❖ Con base a lo anterior y la definición dada en el art. 16.- "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.", se realizó la búsqueda de anterioridades en los archivos con que cuenta esta Oficina y se encontró el siguiente documento relacionado con la materia de la presente solicitud:

Nº	DOCUMENTO	TÍTULO	FECHA DE PUBLICACIÓN
D1	US 4 931 439	Pesticidas	1990-06-05

3.EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

3.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

De acuerdo al art. 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.", se conceptúa:

A la luz del nuevo capítulo reivindicatorio se estableció que dentro de la materia que se reclama se encuentra el dihidrato de pimetrozina, el cual corresponde a un solvato o pseudopolimorfo del compuesto activo. Es de anotar que de acuerdo a la afirmación del mismo solicitante visible en el folio 4, la pimetrozina fue publicada en 1990 por la patente US 4931439, específicamente corresponde al ejemplo P3 como una sustancia con actividad en el control de plagas en y sobre animales y plantas. Así la patente US 4931439 es considerada como anterioridad de la presente solicitud.

La evaluación del requisito de nivel inventivo involucra la identificación del estado de la técnica respecto al objeto que se está estudiando para determinar si dicho objeto no resulta de manera evidente del estado de la técnica para una persona del oficio quien debe estar provisto de un saber general en la materia técnica de que se trate y de una serie de conocimientos en el campo específico de los compuestos químicos, sus propiedades fisicoquímicas y reacciones. Así, en el anhelo de examinar el nivel inventivo y más particularmente de establecer el estado de la técnica de esta

solicitud se encontró que en 1965, las investigaciones de W. Mccrone y col¹ pusieron en evidencia la existencia de diferentes formas cristalinas, donde a partir de sus estudios sugirieron que la mayoría de los compuestos activos tienen diferentes formas polimórficas y que, en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado es proporcional al tiempo y dinero gastado en investigación alrededor de ese compuesto. De esta manera, no se puede subestimar que cuando se trabaja con sustancias activas y parámetros cambiantes en los procesos pueden aparecer transformaciones de fases y con ello los polimorfos y pseudopolimorfos.

Obviamente no se quiere decir que con los estudios de W. Mccrone, la investigación ha quedado satisfecha, sino que la solución dada para superar la dificultad de estabilidad de la pimetrozina resulta entonces más que obvia si se tiene en cuenta que con el saber general en el campo específico de esta solicitud que tiene la persona del oficio y con los conocimientos integrantes del estado de la técnica puede, dicha persona, de manera lógica llegar a la propuesta del dihidrato de pimetrozina o en su defecto a los solvatos en general cuya elección se hará de acuerdo al problema específico o al tipo de atmósfera al que esté expuesto el componente activo, en este caso frente al agua.

También es importante aclarar que por ser considerado el agua como el solvente universal, éste sería uno de los primeros sino el primero a ser seleccionado en el planteamiento del diseño experimental para llegar a la solución al problema técnico dado. Más aún si la pimetrozina se estropea cuando es expuesta a una atmósfera con un alto grado de humedad.

Ahora bien, si lo que se quiere es obtener diferentes propiedades físicas de un producto de síntesis (ver descripción, folio 4), entonces la persona del oficio acudirá a un concepto bastante convencional y conocido desde que se encontraron los polimorfos cual fuere que: la importancia del polimorfismo reside en que las distintas formas cristalinas de un mismo compuesto van a diferir entre sí con relación a la solubilidad, propiedades de flujo, estabilidad y compactación de los polvos entre otras. Lo anterior, lógicamente bajo un único supuesto verdadero y es que efectivamente no se está variando el compuesto químico sino solamente sus propiedades físicas y es que la forma cristalina es precisamente eso: *una propiedad física*.

Es de conocimiento básico para una persona medianamente versada en el arte técnico correspondiente que el polimorfismo, es un fenómeno que experimenta un especie química y que se manifiesta con la formación de diferentes formas cristalinas cuando dicha especie es sometida a diferentes condiciones de temperatura, índice de cristalización, naturaleza del solvente, velocidad de enfriamiento, agitación, cantidad de solvente usado y pureza del solvente. Como este proceso de cristalización es controlable puede ocurrir que no se obtenga un polimorfo puro sino que en la red del cristal quede atrapado solvente en una cantidad estequiométrica originando un solvato o pseudopolimorfo. Ahora bien, el agua es ampliamente conocido como el solvente universal y además se sabe que en tiempos de exposición cortos bajo condiciones de humedad, los compuestos tienen cierta capacidad de incorporar moléculas de agua, en cuyo caso al pseudopolimorfo se le conoce como hidrato; para todos los otros solventes se denominan solvatos.

Bajo este conocimiento integrante del estado de la técnica y con el saber general de la persona del oficio es realmente claro que existen serios indicios que pueden sin lugar a dudas llevar a la persona versada en la materia a adaptar el estado de la técnica para resolver el problema de estabilidad o de encontrar diferentes propiedades físicas de la pimetrozina. De esta manera, la presente solicitud no hace ningún aporte o avance significativo que un experto medio no hubiera podido deducir de manera obvia desde el estado de la técnica.

¹ Mccrone, W.C.: "8 Polymorphism", in: Fox, D.; Labes, M.M.; Weissberger, A.: Physics and Chemistry of the Organic Solid State, Vol. II, Interscience Publishers, Wiley, New York, 1965.

Así, demostrar que la materia en general o que la pimetrozina interactúa con moléculas de agua de la atmósfera para incorporarse bien sea por un mecanismo de higroscopicidad o por interacciones que resulten en la formación de un hidrato es casi demostrar que las moléculas de agua tienen la capacidad o la propiedad de mojar la superficie de los materiales, hecho que es a todas luces conocido por cualquier persona del oficio.

De acuerdo a lo anterior, se considera que no obstante el solvente usado en la cristalización afecte las propiedades físicas (presencia de polimorfos) del compuesto activo, éste no le imprime un cambio que signifique un salto en la formulación de la regla técnica ya que no se obtuvo un compuesto distinto sino que cada uno de estos solvatos **corresponden a distintas formas físicas del mismo principio activo** donde, con los conocimientos integrantes del estado de la técnica, el experto medio habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de estabilidad al almacenamiento y procesamiento hasta llegar a la formulación del ingrediente activo sin que con ello cambie su propiedad de ser pesticida.

Si se tiene en cuenta la publicación de Ashizawa y colaboradores² se puede evidenciar que el estado del arte aún desde los trabajos de Mccrone en 1965 ha estado direccionado, como es lógico, hacia el estudio de la estabilidad de los componentes activos y con ello de las diferentes formas cristalinas y más específicamente del pseudopolimorfismo. Esta publicación que data de 1989, confirma que tanto la obtención de los solvatos como los mismos pseudopolimorfos ha sido motivo de estudios a lo largo de estos años y pone evidencia que en realidad después de la publicación en 1990 de la patente US4 931 439 (considerada como la anterioridad de esta solicitud) donde se divulgó la pimetrozina lo que hace (si no lo ha hecho antes) cualquier experto medio en el tema, es la caracterización de los compuestos. Para ello es importante recordar que los compuestos químicos, y de manera especial los principios activos, sólo pueden considerarse completamente caracterizados si se conoce:

- La estructura química,
- La estereoquímica,
- La fórmula molecular,
- El peso molecular,
- Propiedades generales (punto de ebullición y de fusión, rotación óptica, perfil de solubilidad, pH en solución, coeficientes de partición, constantes de disociación)
- La forma del sólido (monocristal, policristalino, el número, el tamaño, la forma y la distribución de las partículas cristalinas) o estructura del cristal,
- Los defectos cristalinos (tipo número y distribución),
- Las impurezas y su distribución al azar o no,
- La textura, entre otros.

En este orden de ideas, la presente solicitud carecería de nivel inventivo ya que tanto los solvatos como su obtención obedecen a una reproducción, en lo sustancial de los medios utilizados generalmente por la comunidad científica como es la producción de las pseudo formas cristalinas a través de la interacción de principios activos con solventes en búsqueda del mismo tipo de resultado encontrado en el estado del arte cual fuere la consecución de propiedades físicas adecuadas para llegar a una buena estabilidad al almacenamiento y en el procesamiento de la formulación. Y es aquí donde la persona del oficio a partir de estos conceptos básicos puede de manera más que evidente llegar a obtener formas físicas distintas del mismo compuesto para aprovechar sus propiedades en el proceso de formulación.

Es bien claro, para cualquier persona con los mínimos conocimientos en este arte que las interacciones de las sustancias cristalinas con los solventes cambian únicamente las propiedades del estado sólido que dependen del hábito cristalino

² Ashizawa K., Uchikawa K., Hattori T., Ishibashi Y., Sato T., Miyake Y. J. Pharm. Sci. 1989 Nov;78(11) 893-899.

pero que una vez se modifique esta condición (por ej. en su aplicación o cuando es ingerido), la forma a la cual se convierta sólo dependerá de las condiciones del medio en las que se encuentre, que podría ser en este caso si es ingerido por el insecto, en las de la digestión de dicho insecto. Lo anterior pone de manifiesto que la sustancia es la misma y que la modificación física obviamente realizada no interfiere en su comportamiento y en sus efectos en condiciones de aplicación.

Así, es bien conocido que el objetivo principal de la industria en la formulación de un compuesto activo, es identificar la forma sólida óptima que es adecuada para el desempeño de la formulación, la manufactura y su almacenamiento sin embargo cualquier persona medianamente versada en este tema podría sin lugar a dudas llegar a las condiciones requeridas mediante la aplicación de ensayos sistemáticos y de protocolo ya que las transformaciones a nivel cristalino son propiedades inherentes a la molécula que no se pueden diseñar pero si identificar relativamente fácil por técnicas ampliamente difundidas como DSC, TGA, DRX, RMN de estado sólido, etc.

Así, la fórmula estructural química de la pimetrozina es la misma, a la cual se ha agregado el solvente universal de manera estequiométrica pero no ha modificado como tal el núcleo de pimetrozina. Lo anterior se sustenta en que, como se sabe, en los pseudopolimorfos el solvente queda retenido en el retículo por uniones puentes de hidrógeno o fuerzas de Van Der Waals, así su estructura química se puede recuperar por la sola remoción de dicho solvente.

Como se puede observar los solvatos de pimetrozina que se reclaman continúan presentando actividad insecticida y no obstante en D1 no se revele expresamente algún solvato, conviene advertir que el hecho de que una molécula presente pseudopolimorfismo no le confiere nivel inventivo al compuesto denominado solvato o hidrato ya que la presencia de pseudopolimorfos se deben a una propiedad intrínseca de la sustancia y no a una actividad creadora del hombre. Efectivamente estas sustancias no adoptan una conformación espacial de acuerdo al deseo o voluntad del hombre sino que cristalizarán sólo y sólo si, su naturaleza química así lo determina.

En relación al método de preparación de la composición y del compuesto se considera que el ejemplo P.3 de D1 muestra claramente que la pimetrozina obtenida en la mezcla de reacción disuelta en etanol es sometida a un proceso de cristalización; por lo que la preparación de la forma solvato se deriva de manera evidente del estado del arte en el que la sustancia exenta de solvente se pone en contacto con el agente de solvatación, en este caso consiste en la única acción o paso de poner en contacto la pimetrozina anhidra con el agua, bien sea antes de la formulación o en el proceso de formulación. Así mismo la composición plaguicida que se caracteriza por la presencia del dihidrato se deriva de manera evidente del estado de la técnica y por tanto carece a todas luces de nivel inventivo.

De otro lado, es importante anotar que la obtención de cristales se realiza por el método convencional ampliamente difundido como cristalización en el que una sustancia se disuelve en un solvente hasta tener una solución saturada y se calienta a alta temperatura para aumentar la solubilidad en el solvente y luego se enfría para que el exceso de sólido disuelto a esta temperatura se pueda separar en forma de cristales. Además también conviene advertir que en referencia a la preparación de pseudopolimorfos, la Superintendencia de Industria y Comercio se ha manifestado anteriormente (Solicitud No. 95-29779), con ocasión de la falta de nivel inventivo para la obtención de cristales siguiendo un procedimiento normalmente conocido, tal como ocurre en la presente solicitud.

En conclusión, D1 afecta determinadamente el nivel inventivo de las reivindicación 1 referente al compuesto, la reivindicación 2 relacionada con el método para la preparación del dihidrato de pimetrozina, las reivindicaciones 3, 4 y 5 que definen el

método para la preparación de la composición plaguicida y la reivindicación 6 que se relaciona con la composición que contiene el dihidrato de pimetrozina.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	DOCUMENTO	REIVINDICACIONES AFECTADAS	REQUISITO QUE AFECTA
D1	US 4 931 439	1 a 6	NIVEL INVENTIVO

En cuanto a las consideraciones realizadas por el solicitante en el memorial del 13 de junio de 2006 y que no fueron atendidas en la discusión de la falta de nivel inventivo se tiene que:

- Tal como aparece en la referencia de M. Barry, 1995 anexada por el solicitante y con ocasión de que en el memorial del 13 de junio de 2006 sólo se encuentra es la traducción literal del mismo sin que el solicitante contextualice la información divulgada allí para el caso específico de la presente solicitud conviene anotar que dicha referencia, corresponde sin lugar a dudas a opiniones sobre aspectos a tener en cuenta a la hora de realizar el diseño experimental de un proceso de cristalización de las proteínas, sin embargo ni siquiera existen indicios claros a cerca de que su objetivo sea la obtención de DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS de una proteína o de las proteínas en general. Este documento trata acerca de los diferentes parámetros que pueden variarse a la hora de querer influenciar o llevar a cabo un proceso de cristalización, donde dicha utilización no resulta ser inesperada sino que más bien corrobora la materia convencionalmente conocida donde se manifiesta que la formación del cristal (es decir, la cristalización) ocurre cuando una sustancia es sometida a diferentes condiciones de operación controladas en función de la nucleación y el crecimiento de los cristales, todo ello para alcanzar o lograr que la macromolécula cristalice. Dice M. Barry (*coincidiendo con el concepto de W. Mccrone y col enunciado en el análisis del nivel inventivo de esta solicitud*) que la cantidad de ensayos en un diseño experimental puede llegar a ser tan alto que ello puede representar mayores gastos en trabajo y en reactivos como puede ser el consumo de la macromolécula que se esté estudiando.
- Es claro que el documento informal que anexa el solicitante está dirigido a alcanzar el objetivo inicial del logro de cristalización de la proteína sin que con ello indique o al menos sugiera que el objetivo sea encontrar las diferentes formas cristalinas, cual pudiera ser muy seguramente su posterior objetivo.
- Adicionalmente el documento hace referencia a la existencia de dificultades en la nucleación y el crecimiento de cristales lo cual tampoco ES EL CASO DE LA PRESENTE SOLICITUD en la que el método de preparación del dihidrato consiste en la única etapa convencional de poner la pimetrozina anhidra en contacto con el agua para que se forme el dihidrato. Por el contrario, M. Barry encuentra que al suceder la cristalización microscópica puede que no sea percibida debido a la dificultad de diferenciar el hábito cristalino de los cristales del soluto precipitado; y en realidad no considera obvio que bajo las condiciones del diseño experimental inicial (selección inicial) se pueda llevar a cabo (de manera obvia) la identificación de dicho hábito cristalino o dicha apariencia y que por tanto es necesario utilizar las técnicas convencionalmente conocidas que le permitan determinar no sólo el hábito cristalino sino también la forma cristalina.
- En cuanto a que la cristalización no resulta ser completamente obvia, es lógico que se refiere a los procesos de cristalización realmente elaborados frutos de una actividad creativa del hombre los cuales, se supone, se deberán alejar de los convencionalmente conocidos. Sin lugar a dudas, esta frase no se puede tomar por separado de manera "suelta" o sin contextualización. Es importante

advertir que esta referencia no es aplicable como argumento que permita fundamentar la altura inventiva ni del pseudopolimorfo ni del proceso para preparar el mismo o la composición que lo contiene porque ni se refiere a una forma cristalina específica y mucho menos en la solicitud en estudio aparece descrito un diseño experimental análogo o en su defecto con el nivel de número de ensayos que utiliza M. Barry.

- Por el contrario, la presente solicitud reclama un dihidrato de pimetrozina donde la pimetrozina es ampliamente conocida en el estado de la técnica y además es de conocimiento de una persona del oficio que el agua es el solvente universal por excelencia y que al contactar una sustancia con moléculas de agua, ésta las incorporará hasta formar el hidrato sólo y sólo si, su naturaleza así lo permite; en otras palabras, el dihidrato como tal no hace parte de la creación del hombre y por tanto no es un invento como tal sino que en términos técnicos corresponde a la capacidad de la pimetrozina para expresarse de esa manera de acuerdo a sus propiedades físicas.
- En cuanto al artículo de Frank J.J. Leuden anexado gentilmente por el solicitante vale la pena anotar que confirma una vez más la importancia del desarrollo del estudio del polimorfismo de que habla Ashizawa y colaboradores en 1989 en el que, como es lógico, la industria farmacéutica y la agroquímica ha dirigido su atención hacia el estudio de la estabilidad de los componentes activos nuevos o ya conocidos reflejándose en investigaciones acerca de las diferentes formas cristalinas y más específicamente del pseudopolimorfismo. Además, F.J.J. Leuden pone en evidencia que para efectos de patentabilidad y de registro es necesario realizar un estudio cuidadoso y profundo de los compuestos activos que sean nuevos, es decir que estaría acorde con lo que afirma esta Oficina en cuanto a que las formas cristalinas de compuestos ya conocidos corresponden a una propiedad física y por tanto no estarían incluidas para efectos de patentabilidad, como el caso de la pimetrozina.
- Así, siendo el fenómeno de polimorfismo realmente de gran importancia ello no implica que sea un invento del hombre porque dicha propiedad no ha sido creada por el hombre sino que depende de la naturaleza que tenga la sustancia para reaccionar frente a condiciones dadas. Ahora bien, para que el proceso de cristalización merezca el privilegio de patente es absolutamente necesario que las etapas y condiciones bajo las cuales se lleve a cabo no resulten evidentes del estado de la técnica ni de la apreciación de conjunto de la persona del oficio.
- De otro lado, aunque efectivamente existan algunas formas posibles de predicción de polimorfos, lo que en realidad afecta el nivel inventivo de los polimorfos es que la presencia del fenómeno obedece a una propiedad física de la sustancia y por ello NO ES un invento del hombre porque dicha propiedad no ha sido creada por el hombre sino que depende de la naturaleza que tenga la sustancia para reaccionar frente a condiciones dadas.

Teniendo en cuenta lo anterior y en razón del cumplimiento del Art.14 de la Comisión de la Comunidad Andina, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 6, folios 182 A 184.

EXAMINADOR TÉCNICO CÓDIGO 202001	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	FECHA 2006-07-14
---	--	-----------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-33208

EDICTO No. 12437

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 20527 de 31-JUL-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "SOLVATOS DE PIMETROZINA, INSECTICIDAMENTE ACTIVOS, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y MÉTODOS TANTO PARA PRODUCIR DICHOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO PARA CONTROLAR PLAGAS ANIMALES CON ESTAS COMPOSICIONES".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Jimena Escobar Uribe en su calidad de apoderada de la sociedad Syngenta Participations AG., o a quien

haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **31 JUL. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIR RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **18-AGO-2006** Este edicto se desfija hoy **01-SEP-2006** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 12437