

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

2020
Bogotá D.C.,

Abogada
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	09 083 638	
	Trámite	011	
	Evento	378	
	Actuación	519	1 2835
	Oficio		
	Folios	13	

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☐

Capítulo I

☐

Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/IL2008/000063

Fecha de Presentación Internacional

16/Enero/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 7 a 38	11/Agosto/2009
Reivindicaciones:	Folios 38 a 48	11/Agosto/2009
Dibujos:	Folios 49 a 58	11/Agosto/2009
Prioridad:	IL 181125	1/Febrero/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Expediente 09 083 638 1er Art 45

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Polimorfos de 3-(e)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de métodos eficientes para la preparación y la purificación de la azoxistrobina, que sean simples y puedan usarse para la fabricación industrial a gran escala, y que generen un producto altamente puro, que se pueda utilizar en forma segura.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas "A", "B" de la azoxistrobina, mezcla de dichas formas cristalinas y una forma amorfa de azoxistrobina.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N43/54, C07D239/52.

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

La reivindicación 43 se refiere a un "método para combatir los hongos de una planta, que comprende aplicar a la planta, a la semilla de la planta, al sitio de la semilla o de una planta una cantidad efectiva como fungicida de la composición de las reivindicaciones 39-42". Es evidente que llamada etapa de "aplicar" corresponde a la manera de usar el concentrado y por lo tanto constituye un uso del mismo y no es patentable de acuerdo al Artículo 14 de la Decisión 486.

La reivindicación 44 se refiere a un "método para proteger los cultivos de los hongos, que comprende aplicar a los cultivos una cantidad efectiva de la composición de las reivindicaciones 39-42". Es evidente que llamada etapa de "aplicar" corresponde a la manera de usar el concentrado y por lo tanto constituye un uso del mismo y no es patentable de acuerdo al Artículo 14 de la Decisión 486.

Se aclara al solicitante que un método que comprende una única etapa de "aplicar" una composición agroquímica corresponde a un uso. Sírvase retirar las reivindicaciones mencionadas.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones, 1, 11, 21, 23 no son claras porque definen las formas polimórficas por el nombre asignando como "A" o "B", lo cual no es aceptable ya que

un polimorfo debe definirse por sus características esenciales y no por un nombre asignado arbitrariamente dentro de la solicitud.

Las reivindicaciones 1- 24 que se refieren a los polimorfos, su mezcla y el sólido amorfo no presentan de manera adecuada la caracterización de los cristales (polimorfos) reclamados por lo tanto se sugiere al solicitante realice las modificaciones pertinentes, considerando la Guía del Examinador, Página 163:

Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. *El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.*
2. *El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .*
3. *Las espectroscopías Raman e IR.*
4. *La espectroscopía RMN- C^{13}*
5. *Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC*

La Difracción de Rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

Las reivindicaciones 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 20, 22, 24 carecen de claridad porque se establece la caracterización por medio de una figura incluida en el capítulo descriptivo. Se aclara al solicitante que el contenido de una reivindicación debe ser claro por sí mismo y no debe referirse al contenido de la descripción o las figuras, por lo tanto se sugiere definir adecuadamente las características de los análisis de cada polimorfo (difracción de rayos X, IR, DSC) y raman sin hacer referencia a la figura.

Las reivindicaciones 2, 3, 12, 13 que presentan caracterización por difracción de rayos X (método con polvo microcristalino) carecen de claridad porque no proporcionan los 20 picos necesarios para considerar que la divulgación es suficiente para caracterizar un polimorfo.

En cuanto a la caracterización por IR y Raman proporcionado en las reivindicaciones 5, 9, 15, 19 se aclara al solicitante que la posición de tres picos característicos es insuficiente para determinar la composición química de los polimorfos reclamados. Se sugiere incluir más información de dichos análisis y de ser posible complementar la descripción con un análisis e asignación de cada uno de dichos "picos" característicos.

Se aclara además al solicitante que la información de IR y Raman es insuficiente para caracterizar la estructura química del polimorfo, además teniendo en cuenta Expediente 09 083 638 1er Art 45

que los procesos de formación de cristales fueron realizados desde diversos solventes y mezclas existe alta probabilidad de que dentro de los microcristales se encuentre alguna forma de solvato de azoxistrobina o de residuos de solvente dependiendo del proceso de cristalización lo cual puede disminuir en la calidad de la información obtenible por metodologías raman o IR. Por lo tanto es deseable proporcionar adicionalmente la caracterización por RMN de los polimorfos reclamado para definir de manera inequívoca la estructura química del compuesto cristalizado.

Los datos de análisis térmico suministrado en las reivindicaciones 7, 17, 22 son insuficientes se recomienda que además de incluir el rango de temperaturas en el cual se observa el proceso endotérmico, se proporcione el calor asociado a dicho proceso por unidad de masa de polimorfo.

Las reivindicaciones 23 y 24 carecen de claridad porque se reclama un compuesto "azoxistrobina" y se caracteriza como amorfo proporcionando como referencia una figura de un patrón de difracción de rayos X que no presenta ningún pico característico ya que el compuesto es amorfo. Se aclara al solicitante que un compuesto amorfo no puede caracterizarse por una metodología que mide cristalinidad y que dicha manera de reclamar es inadecuada puesto que un compuesto debe caracterizarse por su estructura química o nombre.

Las reivindicaciones 25, 27, 28, 30, 31, 34, 35 carecen de claridad y concisión porque:

- Se hace referencia a los polimorfos reclamados con términos como "Forma A" o "Forma B" que son inadecuados e insuficientes para caracterizar los polimorfos a los cuales se hace referencia.
- Se definen los solventes empleados con términos generales como "alcohol", "éter", "cetona", "éster", "amida", "nitrilo", "hidrocarburo alifático", "hidrocarburo aromático". Dichos términos son imprecisos y de carácter no limitativo e impiden establecer el alcance de las reivindicaciones, en consecuencia se origina un número indefinido de solventes susceptibles de ser empleados para la invención que no encuentran soporte en la descripción por lo tanto, se sugiere reemplazarlos por una lista específica de los solventes que permiten obtener los polimorfos reclamados de acuerdo al soporte suministrado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 27, 35, 37 y 38 carecen de claridad por que hacen referencia a procesos de enfriamiento / calentamiento, pero no establecen apropiadamente las temperaturas que se deben alcanzar por lo tanto se requiere evitar el uso de las expresiones "mayor que" y "mayor que cerca de" y establecer rangos específicos de temperaturas adecuadas para el proceso reclamado. Además en estas reivindicaciones se define la velocidad de enfriado / calentamiento por medio de

términos imprecisos como "gradualmente", "rápidamente", se sugiere eliminar dichos términos o reemplazarlos con velocidades de enfriado específicas.

En el caso de las reivindicaciones 30 y 34 en las cuales se establecen etapas de mezclado de dos solventes para promover la cristalización de los polimorfos reclamados, se sugiere al solicitante establecer las proporciones de dicha mezcla de acuerdo al soporte proporcionado en el capítulo descriptivo y así dar mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 39-42 que se refieren a composiciones de los polimorfos reclamados carecen de claridad puesto que se emplean los términos "Forma A" y "Forma B" para definir los polimorfos y como se ha argumentado previamente esta manera de reclamar es inadecuada en insuficiente para determinar inequívocamente el polimorfo al cual se hace referencia. Además se define un componente adicional como un "coadyuvante aceptable", y en consecuencia se origina un número indefinido de posibles "coadyuvantes" para los cuales no existe soporte en la descripción. Se sugiere restringir el alcance de las reivindicaciones mencionadas.

Descripción (Art 28 D 486)

De acuerdo con lo dispuesto en la guía del examinador (Pág. 162)

La descripción debe divulgar el polimorfo de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducirlo.

Para cumplir con este criterio, debe haber una descripción detallada de al menos un modo de lograr el polimorfo, es decir, se debe divulgar con suficiente detalle todos los pasos esenciales y las condiciones experimentales, para que se pueda reproducir el polimorfo inventado por medio del proceso que permite su obtención.

Adicionalmente, en la descripción se deben divulgar los elementos esenciales del cristal por medio de técnicas que permitan caracterizarlo (DRX monocristal o en polvo y métodos de análisis térmico TGA, DTA y DSC) y que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria (espectroscopía Raman e IR o espectroscopía RMN- C^{13}), así como del problema técnico que pretende resolver la invención y de los demás elementos característicos asociados a la red cristalina, tal es el caso de las dimensiones de la unidad de celda y del hábito cristalino que le permitan a la persona versada en la materia comprender el aporte de la invención al estado de la técnica.

Sin embargo la información contenida en la descripción no es suficiente para establecer el problema técnico objetivo ni la solución aportada por la invención, por lo cual se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

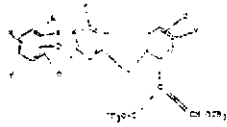
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Febrero 1 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Expediente 09 083 638 1er Art 45

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0382375 A2	Fungicidas	16/Agosto/1990
D2	WO02100837 A1	Process for the preparation of azoxystrobin and analogues thereof	19/Diciembre/2002
D3	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capítulo 83. Preformulación . Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización	1998

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19900816&CC=EP&NR=0382375A2&KC=A2 da a conocer (Resumen) compuestos de fórmula



con actividad fungicida y se divulga la preparación y cristalización de la azoxistrobina en el ejemplo 3 (Pág. 32).

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021219&CC=WO&NR=02100837A1&KC=A1 divulga (Pág. 1) un proceso para la preparación del fungicida azoxistrobina y compuestos análogos, la metodología se divulga con detalle en el ejemplo 1 (Pág. 9)

D3 enseña (tomo I págs. 371 a 373 y tomo II págs. 2226 a 2231 y 2446) el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

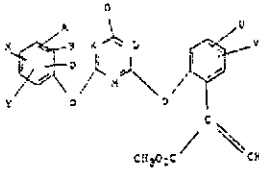
Las reivindicaciones 1, 11, 21 y 23 consiste en formas polimorfas de azoxistrobina, sus mezclas y un sólido amorfo respectivamente, como se describen en los folios 38, 40, 42, y 43 (Pág. 32, 34, 36 y 37)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales Reivindicación 1	La forma A polimorfa cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato
Características esenciales Reivindicación 11	La forma B polimorfa cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato
Características esenciales Reivindicación 21	Una mezcla de las formas polimórficas A y B cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato

Características esenciales Reivindicación 23	Un (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato amorfo
D1	Compuesto (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato
D2	Compuesto (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato

Las características **esenciales** de las reivindicaciones 1, 11, 21 y 23 ya habían sido divulgadas en el documento D1 y D2



D1 da a conocer (Resumen) compuestos de fórmula actividad fungicida y se divulga la preparación y cristalización de la azoxistrobina en el ejemplo 3 (Pág. 32). Además se divulga la posibilidad de formular (Ejemplos 9-14) una composición con actividad fungicida (Ejemplo 15) que contiene dicho activo además de coadyuvantes apropiados (Pág. 28-29)

D2 divulga (Pág. 1) un proceso para la preparación del fungicida azoxistrobina y compuestos análogos, la metodología se divulga con detalle en el ejemplo 1 (Pág. 9).

En consecuencia, la reivindicación las reivindicaciones 1, 11, 21, 23-24 y 39-42 carecen de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 o D2.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Las reivindicaciones 2, 12, 22 consisten en formas polimorfas de azoxistrobina, una mezcla de dichos polimorfos respectivamente, como se describen en los folios 38, 40 y 42(Pág. 32, 34 y 36).

Características esenciales Reivindicación 2	La forma A polimorfa cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato	En donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo microcristalino) que tiene picos característicos expresados en grados 2θ en cerca de 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4 28.5
Características esenciales Reivindicación 12	La forma B polimorfa cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato	En donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X(método con polvo microcristalino) que tiene picos característicos expresados en grados 2θ en cerca de 7.5, 11.75, 13.20, 19.65
Características esenciales Reivindicación 22	Una mezcla de las formas polimórficas A y B cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato	La cual exhibe un termograma por calorimetría por escaneo diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la figura 9

D1	Compuesto (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato	No se menciona
D2	Compuesto (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato	No se menciona
D3	No se menciona	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional.

El análisis de nivel inventivo de los polimorfos reclamados en la presente solicitud se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office¹) posición que ha sido adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Papathoma², ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una

1 http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf.

2 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada
Expediente 09 083 638 1er Art 45

propiedad mejorada o diferente (ej, biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactividad y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de pre-formulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

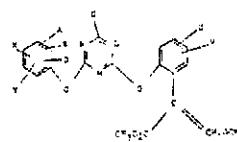
En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

Reivindicación 2

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

Los documentos d D1 y D2 son considerados el estado de la técnica cercano ala invención definida en la reivindicación 2 porque:



D1 da a conocer (Resumen) compuestos de fórmula COc1cc(C#Cc2cc(C#N)cc2)cc(C(F)(F)F)c1 con actividad fungicida y se divulga la preparación y cristalización de la azoxistrobina en el ejemplo 3 (Pág. 32), en dicho método se establece la recristalización de la azoxistrobina obtenida en una mezcla de solventes éter/diclorometano(trazas)/n-hexano, sin embargo no se hace referencia alguna a la caracterización de los cristales obtenidos.

D2 divulga (Pág. 1) un proceso para la preparación del fungicida azoxistrobina y compuestos análogos, la metodología se divulga con detalle en el ejemplo 1 (Pág. 9), en ella el producto azoxistrobina es extraído en diclorometano y posteriormente el solvente es eliminado en un rotavapor a fin de obtener el producto sólido, no se menciona la caracterización del sólido obtenido en términos de su estructura cristalina.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La reivindicación 2 se diferencia de D1 y D2 en que el polimorfo reclamado presenta un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos expresados en 2θ ($\pm 0.20^\circ$) 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4 28.5, mientras que los documentos D1 o D2 no se reporta esa información, además, si bien es cierto que no se menciona los picos en D1, sin embargo no existe información suficiente para determinar si el patrón de difracción de la azoxistrobina obtenida en D1 o D2 al ser medido tendría el resultado reclamado en la presente invención.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

De acuerdo al capítulo descriptivo la invención pretende proporcionar polimorfos cristalinos novedosos de azoxistrobina, composiciones que los contienen y su uso como agentes fungicidas.

El polimorfo reclamado en la reivindicación 2 no presenta un efecto técnico inesperado puesto que la actividad fungicida de la azoxistrobina era ya conocida en el estado de la técnica D1 y D2 y no existe por tanto una propiedad ventajosa en el polimorfo de la reivindicación 2 respecto al estado de la técnica.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo Obtener una forma física alternativa de azoxistrobina que logre el mismo efecto técnico (actividad fungicida) observado en la anterioridad D1 y D2.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

La solicitud proporciona la caracterización de diferentes formas físicas de azoxistrobina entre ellas la reclamada en la reivindicación 2 "forma A", sin embargo no existe información disponible en el estado de la técnica para determinar si dicha forma física había sido previamente obtenida aunque no hayan sido completamente caracterizadas.

Ante la ausencia de dicha información no puede comprobarse la solución del problema técnico puesto que se dispone de información suficiente para determinar si la estructura cristalina del sólido divulgado en D1 o D2 difiere del polimorfo reclamado en la reivindicación 2.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que para un mismo compuesto es posible obtener diversas formas cristalinas que difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación, dentro de los cuales, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (página 2226, columna de la derecha y página 2227 columna de la izquierda) y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (página 2229 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 o D2 ya se divulga el activo fungicida azoxistrobina, y que en D3 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se observa en bioactivos, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía, calorimetría, espectrofotometría infrarroja conocidos (Ver Pág. 1916). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina "A" reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma y su actividad fungicida ya eran conocidas con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar alguna ventaja técnica de dicho polimorfo frente a las formas sólidas de azoxistrobina divulgadas en D1 o D2 que permita probar, un efecto realmente inesperado.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D3, a la azoxistrobina divulgada en D1 y D2, con el fin de determinar la existencia de la forma A cristalina de dicho activo fungicida tal como las reivindicadas, y adicionalmente utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el

técnico medio ⁽³⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc..., con la expectativa razonable de encontrar diversos ordenamientos cristalinos todos ellos con la actividad fungicida ya conocida para la azoxistrobina. Llegando así al objeto de la reivindicación 2. En consecuencia la reivindicación 2 y sus dependientes 3- 10 carecen de nivel inventivo a luz de D1 y D3 o D2 y D3

Reivindicaciones 12 y 22

Considerando las características presentadas en las reivindicaciones 12 y 22 que se describen a continuación:

La reivindicación 12 enseña un polimorfo "B" de la azoxistrobina y que muestra, en un difractograma de polvos mediante rayos X a 25°C, que exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo microcristalino) que tiene picos característicos expresados en grados 2 θ en cerca de 7.5, 11.75, 13.20, 19.65

La reivindicación 22, que enseña una mezcla de los polimorfos A y B, la cual exhibe un termograma por calorimetría por escaneo diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la figura 9.

Y aplicando, de manera análoga, el análisis previamente realizado para la reivindicación 2, se concluye que el objeto de las reivindicaciones 12 y 22 y de las dependientes, 13-20 carecen de nivel inventivo a luz de D1 y D3 o D2 y D3.

Reivindicaciones 25-38

Los procesos de preparación de las formas polimorfas "A" y "B", así como sus mezclas reclamados en las reivindicaciones 25-38 que consiste que consiste en preparar una disolución de azoxistrobina para posteriormente inducir la cristalización de la sal por una o más condiciones como – velocidad de enfriamiento y/o siembra o no siembra y/o adición de un solvente adicional (p. ej. agua, o heptano) se considera obvio para la persona del oficio medianamente versada en la materia, por que corresponden a la simple aplicación de las técnicas de cristalización conocidas en

⁽³⁾A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5th Edition), Great Britain, 1989, Chapter 2. Isolation and Purification Process – 2.20 Recrystallisation Techniques, Págs. 135-139.

D3 (Ver folio 255, página 2229, columna de a izquierda, folio 257, página 371, folio 258, página 372, folio 259, página 373 y folio 260, página 260) para la cristalización de la azoxistrobina ya conocida en D1 o D2. Por lo tanto carecen de nivel inventivo a luz de D1 y D3 o D2 y D3.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1, 11, 21, 23-24, y 39-42 no cumplen el requisito de novedad (Art. 16), y las reivindicaciones 1-42 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

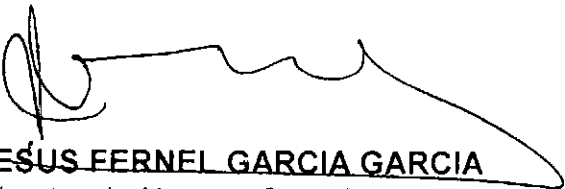
8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0382375 A2	1, 11, 21, 23-24, y 39-42 (1-42)	Novedad (Nivel Inventivo)
D2	WO02100837 A1	1, 11, 21, 23-24, y 39-42 (1-42)	Novedad (Nivel Inventivo)
D3	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana	1-42	Nivel nventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESÚS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 JUL. 2012

Elaboró Laura Carolina Pardo
Revisó Jacqueline Alfonso. 