

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0013500

Asunto: Solicitud de patente para: SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER
CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO (nuevo
título)

Solicitante: Merial, Inc.

Fecha de solicitud: 11 de diciembre de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **2881**, notificado el 08 de marzo de 2022.

I. MODIFICACIONES AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se ha modificado el título de la solicitud para indicar: “SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO”.

Se solicita atentamente tener en cuenta esta modificación, la cual atiende la objeción formulada.

II. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 31 reivindicaciones, en donde se realizaron los siguientes cambios:

- Se ha incorporado el contenido de la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1. Por lo tanto, no se incluye la anterior Reivindicación 2.
- No se incluye la anterior Reivindicación 14.
- Teniendo en cuenta las modificaciones anteriores, las Reivindicaciones restantes, así como sus dependencias fueron reenumeradas.
- Siguiendo las amables indicaciones del Examinador, se modificó el preámbulo de la Reivindicación 1, a fin de incluir el tolueno en la parte característica.
- Las nuevas Reivindicaciones 3, 6, 8 y 11 (anteriores Reivindicaciones 4, 7, 9 y 12) fueron modificadas, incluyendo las Figuras correspondientes, para no hacer referencia a la Descripción.
- Se modificó el contenido a lo largo de las Reivindicaciones, eliminando las expresiones “aproximadamente”, “por lo menos” y “sustancialmente”.
- Se modificó el contenido de la nueva Reivindicación 17 (anterior Reivindicación 19), para presentar una traducción más fiel al Español del vehículo o excipiente, indicando *“un vehículo o excipiente agrícola o farmacéuticamente aceptable”*.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

3.1. En primer lugar, se desea indicar que las reivindicaciones 13-15 de la patente parental (expediente No. NC2018/0010719) dependen de la reivindicación 12, que requiere la formación del compuesto de fórmula (S)-IA al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIA) con hidroxilamina, en presencia del catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa). Por lo tanto, las reivindicaciones 13 a 15 de la patente parental incorporan los pasos de la reivindicación 12 y requieren significativamente más que las nuevas Reivindicaciones 22 a 31 (anteriores Reivindicaciones 24 a 33 de la presente solicitud). Las nuevas Reivindicaciones 22 a 31 de la presente solicitud no requieren la formación del compuesto, solo la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno. Así, el proceso de las nuevas Reivindicaciones 22 a 31 de la presente solicitud, sólo requiere la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente. El (S)-afoxolaner puede estar ya preparado, incluso por un método alternativo.

En vista de lo anterior, las nuevas Reivindicaciones 22 a 31 de la presente solicitud son distintas de las reivindicaciones 13-15 de la patente principal y la objeción en cuanto al solapamiento de materia no es aplicable.

3.2. De acuerdo con lo indicado en el aparte de modificaciones y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, el preámbulo de la Reivindicación 1 fue modificado para incluir el tolueno en la parte característica. En consecuencia, la objeción formulada en este sentido se ve superada.

3.3. Al igual que en el numeral anterior, siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se ha incorporado el contenido de la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1, lo que permite definir con mayor claridad la invención. El contenido de la Reivindicación 3 no ha sido incorporado en la Reivindicación 1, por cuanto éste define una modalidad más restringida, que permanece en la nueva Reivindicación 2.

3.4. Respecto a la objeción relacionada con la referencia a las figuras de la Descripción, las nuevas Reivindicaciones 3, 6, 8 y 11 incorporan ahora la Figura respectiva (según se presentó originalmente), sin hacer referencia a la Descripción, permitiendo la superación de dicha objeción.

3.5. Las nuevas Reivindicaciones no incluyen los términos *“aproximadamente”*, *“sustancialmente”*, *“por lo menos”*, superándose así la objeción formulada.

3.6. El Examinador señala que las Reivindicaciones 10 y 11 no están enteramente soportadas en la Descripción, toda vez que no se evidencia los parámetros de unidad de celda. A este respecto, deseamos expresar nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador, particularmente porque los parámetros de celda unitaria enumerados en las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 se describen con claridad en la Tabla 7 del Ejemplo 13 que comienza en la página 210 de la Descripción, según se presentó originalmente. En consecuencia, las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 se encuentran enteramente soportadas en la Descripción.

3.7. El Examinador objeta la anterior Reivindicación 12 por citar características de las reivindicaciones anteriores. En este sentido, se desea indicar que la nueva Reivindicación 11 (anterior Reivindicación 12), enumera el requisito de que el solvato cristalino con tolueno tenga dos o más de las características enumeradas. Por el contrario, las reivindicaciones

anteriores no requieren dos o más de estas características, solo la característica citada en las dichas reivindicaciones. Por lo tanto, la nueva Reivindicación 11 es más limitada que las reivindicaciones anteriores y define una modalidad alternativa, lo cual está permitido.

3.8. El Examinador objeta la anterior Reivindicación 13 (nueva Reivindicación 12), la cual establece que la relación molar de (S)-afoxolaner a tolueno es 1:1, afirmando que la Reivindicación 1 no incluye esta limitación. La Reivindicación 1 ciertamente menciona un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno que requiere tanto la presencia de (S)-afoxolaner como de tolueno. La nueva Reivindicación 12 limita la proporción molar de cada componente a 1:1. Esta limitación además se encontraba incluida en la Reivindicación 51 original. Por lo tanto, esta limitación sí ha sido incluida en la Reivindicación 1, superándose la objeción indicada.

3.9. Teniendo en cuenta que no se incluye la anterior Reivindicación 14, se supera la objeción formulada para ésta.

3.10. En vista de la modificación introducida a la nueva Reivindicación 17 (anterior Reivindicación 19), la traducción más fiel al texto original permite eliminar la referencia al uso.

Ahora bien, en cuanto a la objeción del Examinador según la cual la anterior Reivindicación 19 (nueva Reivindicación 17) no se encuentra debidamente sustentada en la Descripción, por cuanto no existe evidencia de la acción de todas las composiciones reclamadas, se desea llamar la atención del Examinador frente a lo indicado por la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, publicado por su Despacho:

“Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el objeto de la invención, es “el nuevo compuesto” y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos

generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia¹.

(énfasis adicionado)

Teniendo en cuenta lo anterior, se desea indicar que la nueva Reivindicación 17 resulta aceptable y la objeción formulada no es aplicable.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado según se adjunta, cumplen con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2011149749	“CRYSTALLINE FORM OF 4-[5-[3 - CHLORO-5-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]-4,5-DIHYDRO-5-(TRIFLUOROMETHYL)-3-ISOXAZOLYL]-N-[2-OXO-2-[(2,2,2-TRIFLUOROETHYL) AMINO] ETHYL]-1-NAPHTHALENECARBOXAMIDE”	01 de diciembre de 2011
D2	WO2014090918	“PROCESS FOR THE ENANTIOMERIC ENRICHMENT OF DIARYLOXAZOLINE DERIVATIVES”	19 de junio de 2014

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

Tal como puede establecer una persona del oficio normalmente versada en la materia, el documento D1 no revela el (S)-afoxolaner, mucho menos un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno. El simple hecho de que algo sea teóricamente posible no significa que esté descrito o sugerido. D1 describe formas sólidas A y B de afoxolaner racémico pero no describe ni

¹ Sección 2.7.3.

sugiere polimorfo o solvato alguno de (S)-afoxolaner. Para la persona del oficio normalmente versada en la materia es claro que las formas cristalinas del afoxolaner racémico son distintas de las del (S)-afoxolaner. Además, aunque D1 revela que el afoxolaner racémico puede formar ciertos solvatos con acetato de etilo, isopropanol, acetonitrilo, alcohol n-propílico y dioxano, esto no describe ni sugiere que el (S)-afoxolaner forme solvatos de algún tipo, mucho menos que puede formar un solvato con tolueno.

En particular, se desea destacar que el afoxolaner racémico no forma un solvato con tolueno mientras que el enantiómero (S)-afoxolaner sí lo hace. Por ejemplo, en la página 122, último párrafo a la página 123, de la Descripción según se presentó originalmente, se establece que:

“Sorprendentemente se descubrió que el enantiómero (S) del afoxolaner forma un solvato cristalino con tolueno (véase el ejemplo 12) mientras que el afoxolaner racémico no lo hace. Debido a esta característica, la cristalización del enantiómero (S) que se desea desde tolueno dio como resultado una mejora significativa de la pureza enantiomérica del producto en comparación con la proporción de enantiómeros en la mezcla de reacción completa”

Por lo tanto, se desea indicar respetuosamente que el hecho de que D1 describa ciertas formas cristalinas y solvatos de afoxolaner racémico no implica que este documento describa o sugiera un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno. La descripción de ciertos solvatos de afoxolaner racémico no dice nada a la persona del oficio normalmente versada en la materia, acerca de si el (S)-afoxolaner puede formar cualquier forma cristalina y mucho menos un solvato cristalino con tolueno.

Ahora bien, el Examinador afirma que no hay evidencia de que el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente del objeto proporcionado por D1. Nos encontramos totalmente en desacuerdo con dicha afirmación. En primer lugar, como se indicó anteriormente, D1 solo describe formas polimórficas de afoxolaner, no (S)-afoxolaner. Por lo tanto, la divulgación de D1 no incluye información alguna sobre el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

En segundo lugar, como se menciona en la Descripción, en las páginas 122 y 123, y de acuerdo con lo reproducido anteriormente, la formación selectiva del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno en presencia de afoxolaner racémico permite la sorprendente

purificación mejorada de (S)-afoxolaner a partir de una mezcla de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner. Por lo tanto, contrario a la afirmación del Examinador, el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno sí proporciona un efecto técnico inesperado.

Además, se desea indicar respetuosamente que la declaración del Examinador sobre el problema técnico a resolver no es correcta. El Examinador afirma que el problema técnico que pretende resolver la invención es *“Cómo modificar el solvato cristalino de afoxolaner conocido en D1 con el fin de obtener un solvato cristalino alternativo”*. Sin embargo, tanto las Reivindicaciones como la Descripción claramente hacen referencia a la formación de un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que se forma a partir de la reacción enantioselectiva del compuesto de fórmula (IIA-1) con hidroxilamina en presencia del catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7 que comienza en la página 192 de la Descripción). El solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno no se forma a partir de otro solvato cristalino y mucho menos de un solvato de afoxolaner racémico. Sorprendentemente, la formación del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno permite una purificación superior de (S)-afoxolaner a partir del enantiómero-(R).

El examinador cita entonces el documento D2 y afirma que este documento divulga un solvato cristalino de (S)-afoxolaner producido con tolueno. Sin embargo, esto no es correcto. D2 se refiere al enantiómero-(S) de afoxolaner y describe un proceso para obtener el enantiómero-(S) de varios compuestos de isoxazolina, mediante la separación de un derivado de ácido carboxílico de los compuestos en los enantiómeros-(S) y -(R) y luego la transformación del enantiómero-(S) aislado en el producto deseado, mediante reacciones sintéticas adicionales. Por ejemplo, en la página 25, línea 9 a línea 21 de D2, se describe un proceso para la fabricación del enantiómero-(S) del compuesto genérico de fórmula (Ia), el cual incluye el paso (A) que consiste en separar un compuesto racémico de fórmula (II) donde Y es carboxi, a los enantiómeros separados, recolectando el enantiómero-(S) y luego convirtiendo el enantiómero-(S) aislado en el compuesto deseado de fórmula (I). Sin embargo, este proceso sintético no describe ni sugiere la formación de forma sólida particular o solvato alguno de los compuestos de isoxazolina formados.

El Ejemplo 4 en la página 28 de D2 que es citado por el Examinador, se refiere a la conversión del ácido carboxílico tiofeno de fórmula (II*) mostrado en la página 27, en la amida resultante. No se relaciona en absoluto con la síntesis de (S)-afoxolaner ni describe ni

sugiere un solvato cristalino de (S)-afoxolaner. Por tanto, D2 no describe ni sugiere a una persona del oficio normalmente versada en la materia el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner y no adiciona información alguna a la Descripción de D1.

En resumen, se desea indicar respetuosamente que la combinación de D1 con D2 no describe ni sugiere el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno mencionado en las Reivindicaciones. Como se indicó anteriormente, D1 no describe (S)-afoxolaner en absoluto y ciertamente no describe un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno. D2 se relaciona con un proceso para fabricar enantiómeros-(S) de varios compuestos de isoxazolina pero no describe ni sugiere forma sólida alguna de los compuestos, mucho menos un solvato cristalino de (S)-afoxolaner. El único ejemplo en D2 se relaciona con un compuesto completamente diferente. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia entendería que D2 no es relevante para la obtención de (S)-afoxolaner.

En consecuencia, la presente solicitud es inventiva sobre D1 y D2.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 31 reivindicaciones
2. Pago por concepto de modificaciones voluntarias

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-21839-0841-0020-7
JMS\JMS\ID-309142\WPC21839
No. M-2022-309142\JMS