

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Señores
MERIAL, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/026245

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de abril de 2017.

PRIORIDAD: 06 de abril de 2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/319,207

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de mayo de 2022 bajo el número NC2022/0006913, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

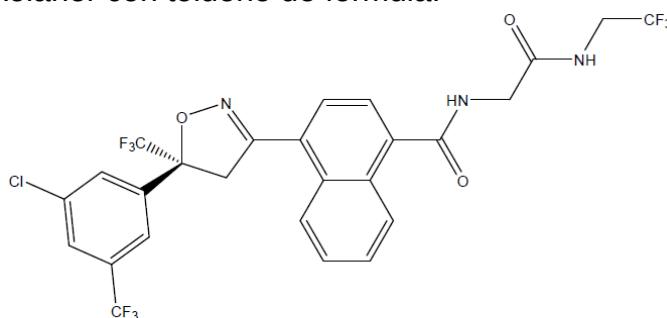
2. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2018/0010719, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos de isoxazolina que sean activos contra los ectoparásitos y/o endoparásitos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno de fórmula:



(S)-afoxolaner

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 25 de mayo de 2022.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0006913 el 25 de mayo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO".

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Las tablas presentadas en el capítulo reivindicatorio no tienen completo el borde de uno de los lados de la tabla. Se sugiere completar todos los bordes. Adicionalmente, se sugiere presentar los datos desde el ángulo menor al ángulo mayor.

La reivindicación 2 repite material reclamado en la reivindicación 1, porque el patrón de difracción de rayos X es exactamente el mismo. Si bien se menciona "...que comprende tres o más picos...", la reivindicación 1 menciona "...que comprende dos o más picos...", en donde es inherente que también pueden ser tres picos. Sírvese eliminar dicha reivindicación o hacer las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 1, 2, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 y 21, mencionan el término: "o más", que es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por rangos concretos.

La reivindicación 12 no es clara porque, la reivindicación 1 no reclama ninguna proporción. Si esta característica es fundamental para el producto, debe ser reclamada en la reivindicación independiente que es la que comprende todas las características técnicas esenciales de la invención. Se sugiere hacer las correcciones pertinentes.



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Las reivindicaciones 18, 22, 25 y 26, menciona las expresiones: “y/o”, “*opcionalmente*”, que precediendo una característica no es limitativa, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

En este sentido la descripción (Radicado N° NC2019/0013500 del 28 de noviembre de 2019), no presenta evidencia técnica que demuestre las eventuales ventajas técnicas de obtener un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno y su composición plaguicida o antiparasitaria. Se resalta que la descripción está enfocada hacia el proceso de obtención del enantiómero (S) y su posterior proceso de cristalización empleando tolueno.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de abril de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

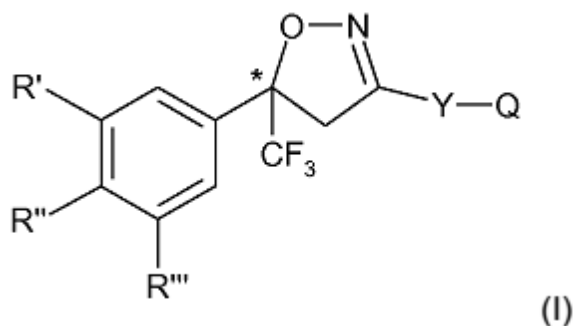
Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011149749	“CRYSTALLINE FORM OF 4- [5 - [3 -CHLORO-5 - (TRIFLUOROMETHYL) PHENYL] -4, 5 - DIHYDRO - 5 - (TRIFLUOROMETHYL) -3 - ISOXAZOLYL] -N- [2-OXO-2- [(2, 2, 2 - TRIFLUOROETHYL) AMINO] ETHYL] -1- NAPHTHALENECARBOXAMIDE”	01 de diciembre de 2011
D2	WO2014090918	“PROCESS FOR THE ENANTIOMERIC ENRICHMENT OF DIARYLOXAZOLINE DERIVATIVES”	19 de junio de 2014

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

D1¹ divulga una forma sólida de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno carboxamida (Compuesto 1). También se describen composiciones que contienen una forma sólida del Compuesto 1 y métodos para controlar una plaga de invertebrados que comprenden poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 o una composición que contiene una forma sólida del Compuesto 1 (resumen).

D2² divulga la fabricación del enantiómero S de un compuesto de fórmula (I) (resumen).



7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

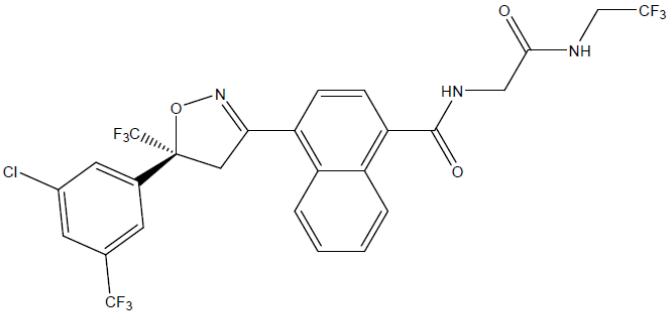
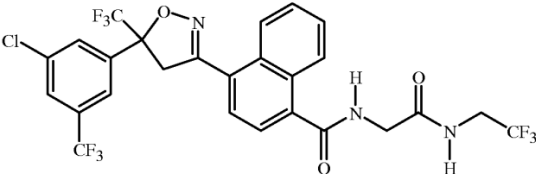
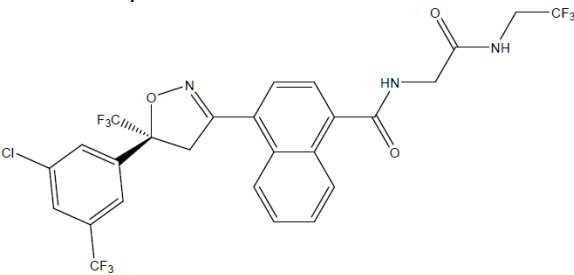
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0006913 del 25 de mayo de 2022) refiere a: *“Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner CARACTERIZADO PORQUE (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044359642/publication/WO2011149749A1?q=WO2011149749A1>

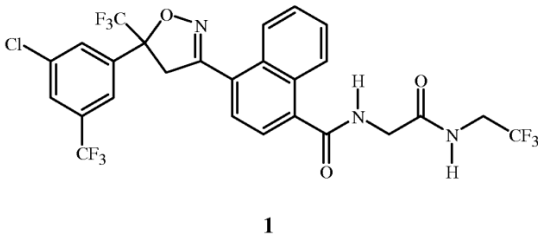
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047355902/publication/WO2014090918A1?q=WO2014090918>

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner es un solvato cristalino con tolueno  (S)-afoxolaner Un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta que se seleccionan de: 4,859, 22,236, 18,838, 8,516, 25,643, 25,291, 21,859, 18,411, 19,894 y 12,746
D1	Un solvato cristalino de afoxolaner que tiene dos estereoisómeros de fórmula:  1 Un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2-theta 17.433, 18.586, 20.207, 20.791, 21.41, 22.112, 23.182, 24.567 y 27.844 Pág. 1 y 4
D2	(S)-afoxolaner de fórmula producido con tolueno  Pág. 25.

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (Compuesto 1). Más particularmente, un polimorfo cristalino del Compuesto 1 denominado Forma B caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2Θ 17.433, 18.586, 20.207, 20.791, 21.41, 22.112, 23.182, 24.567 y 27.844 (pág. 1, resumen)



El compuesto 1 puede existir en más de una forma de cristal (es decir, polimorfo), además, la estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

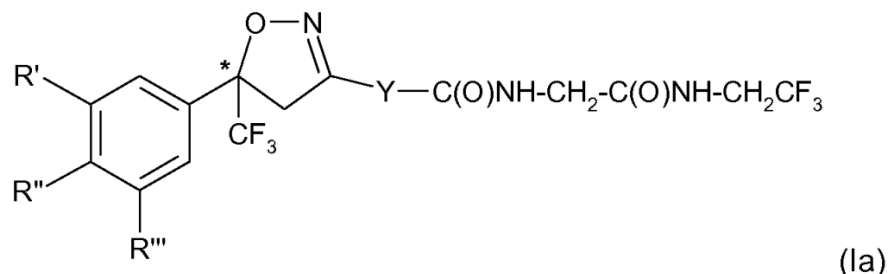
estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros S y R). Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa o formas cristalinas. La mayoría de los polimorfos del Compuesto 1 son pseudopolimorfos (diferentes tipos de cristales que son el resultado de hidratación o solvatación) (pág. 4 y 5). D1 ejemplifica los sólidos C, D, F, G y H, los cuales son solvatos del compuesto 1 en su orden, acetato de etilo, dioxano, 1-propanol, acetonitrilo e isopropanol (pág. 8 y 9).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el solvato cristalino de afoxolaner divulgado en D1, consiste en que el solvato cristalino es de tolueno y en que el compuesto tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta que se seleccionan de: 4,859, 22,236, 18,838, 8,516, 25,643, 25,291, 21,859, 18,411, 19,894 y 12,746.

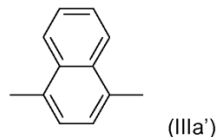
No hay evidencia en que especificar el patrón de difracción de rayos X y en que el solvato cristalino de (S)-afoxolaner sea con tolueno, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que controlar una plaga de invertebrados ya había sido previsto en dicho documento (pág. 1, líneas 33 a 36).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el solvato cristalino de afoxolaner conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto cristalino alternativo?

Sin embargo, un solvato cristalino de (S)-afoxolaner producido con tolueno, ya está divulgado en D2 que se refiere a la fabricación del enantiómero S de un compuesto de fórmula:



o una sal veterinariamente aceptable del mismo, en donde R' es Cl, R''' es CF₃, R'' es H Y es un radical (IIIa') (pág. 25, líneas 9 a 15).



D2 ejemplifica la preparación de un enantiómero (S) de fórmula (Ia) a partir de una sal de ácido carboxílico de (S)-isoxazolina tiofeno así: (i) 15 kg de la sal de ácido carboxílico de (S)-isoxazolina tiofeno en 150 kg de tolueno se calientan a 60°C. la solución se extrae tres veces con 56 kg de solución de HCl 1 molar. A continuación, aproximadamente el 50 % de la capa orgánica se elimina por destilación al vacío. Después de la adición de otros 60 kg de **tolueno**, la mezcla se calienta a 110°C y se dosifican lentamente 8 kg de cloruro de tionilo a la mezcla de reacción. Después de agitar durante una hora más, se eliminan al vacío 94 kg de **tolueno**. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 94 kg de diclorometano. (ii) Se añade la solución de diclorometano del paso (i) a una mezcla de 5,1 kg de clorhidrato de 2-amino-2',2',2'-trifluoroetil-acetamida y 9,8 kg de trietilamina en 93 kg de diclorometano a 5°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas más y luego se extrae con ácido clorhídrico al 4 %, carbonato ácido de sodio al 8 % y agua. A continuación, se elimina la mayor parte de la capa orgánica al vacío y se

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

añaden 50 kg de **tolueno**. La mezcla de reacción se mantiene a 40°C y se añaden lentamente 290 kg de heptano para precipitar el producto. La suspensión obtenida se enfría por debajo de 5°C, y el producto bruto se aísla por filtración y se lava con 25 kg de heptano. La cristalización del producto se puede realizar según corresponda (pág. 28, ejemplo 4).

Es importante aclarar que, es de amplio conocimiento que, los polimorfos describe múltiples formas cristalinas con la misma fórmula molecular, pero con diferentes energías libres, por lo que sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas son necesariamente diferentes. Los solvatos o pseudopolimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto con asociación de disolvente dentro de la red cristalina en una relación estequiométrica o no estequiométrica y son bastante diferentes de los polimorfos de la misma molécula de fármaco. Esta transformación de estado sólido de sólidos farmacéuticos a polimorfos o solvatos tiene un efecto significativo sobre la solubilidad y la estabilidad, que a su vez son factores clave para la biodisponibilidad. Por lo tanto, la investigación exhaustiva de nuevos estados sólidos de un compuesto farmacológico se reconoce como una parte esencial y muy importante de los estudios de preformulación. Los solventes conocidos para generar solvatos o los solventes utilizados para la cristalización se conocen alcohol absoluto, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno⁽³⁾.

Adicionalmente, es importante resaltar que si bien D1 y D2 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, es bien conocido en el estado de arte que existen diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman⁽⁴⁾. Por lo tanto, establecer el patrón de difracción de rayos X, no genera ningún salto cualitativo a la técnica.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar específicamente (S)-afoxolaner con tolueno de D2 en el solvato cristalino de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

De igual manera, se señala que la composición plaguicida o antiparasitaria reclamada en la reivindicación 17 no tiene nivel inventivo, porque una composición con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente o aceptable para uso agrícola, ya está sugerido en el estado de la técnica (D1, Pág. 12 a 19; D2, pág. 1, líneas 4 a 6 y 13 a 17) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

³Renu, Ch. Poonam, A. Anupam, S. Dharamvir, S.J. (2010). Solvated Crystalline Forms of Nevirapine: Thermoanalytical and Spectroscopic. AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No. 3. Studies <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974108/>

⁴Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430.

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Las reivindicaciones dependientes 18 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición plaguicida o antiparasitaria de la reivindicación 17, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 22 (NC2022/0006913 del 25 de mayo de 2022) refiere a: “Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE	Un proceso para preparar un solvato cristalino de afoxolaner que tiene dos estereoisómeros. Pág. 1 y 4	Un proceso para preparar un solvato cristalino de (S)-afoxolaner Pág. 28, ejemplo 4
Dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde tolueno	Dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner Pág. 1 y 4	El proceso emplea tolueno Pág. 28, ejemplo 4

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22, ya que divulga un proceso para preparar el compuesto 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-l-naftalenocarboxamida (compuesto 1) (pág. 1, resumen). D1 ejemplifica la cristalización de los sólidos C, D, F, G y H, los cuales son solvatos del compuesto preparados con acetato de etilo, dioxano, 1-propanol, acetonitrilo e isopropanol respectivamente (pág. 8 y 9).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 22 y el proceso divulgado en D1, consiste en especificar que la cristalización de (S)-afoxolaner es desde tolueno.

No hay evidencia en que especificar que el (S)-afoxolaner se cristaliza desde tolueno, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un proceso para preparar un compuesto afoxolaner que permita controlar una plaga de invertebrados ya había sido previsto en dicho documento (pág. 1, líneas 33 a 36).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, el especificar que el (S)-afoxolaner se cristaliza desde tolueno, ya está divulgado en D2 que ejemplifica un proceso para la preparación de un enantiómero (S) de fórmula (Ia), en donde el proceso emplea tolueno para la obtención del enantiómero (S). La cristalización del producto se puede realizar según corresponda (pág. 28, ejemplo 4).

Es importante aclarar que es ampliamente conocido en el estado de la técnica que los procesos de cristalización emplean solventes para generar solvatos y entre los más

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

utilizados se encuentran alcohol absoluto, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno⁽³⁾.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar tolueno de D2 en el proceso de cristalización del solvato cristalino de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña un proceso de recrystalización en metanol/agua (1:2) a una temperatura de 60 °C durante 3 días y luego se enfría a una temperatura 22 °C y luego se filtra (pág. 7, líneas 18 a 24). Por su lado, D2 menciona que una vez obtenido el producto se recoge por filtración y se lava con una mezcla de acetonitrilo/agua (9:1), si se requiere aumentar la pureza quiral del producto se puede realizar mediante un paso de recrystalización adicional con acetonitrilo/agua (9:1) a 60 °C y posterior enfriamiento (pág. 27, ejemplo 2).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 23 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 22, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011149749	1 a 31	Nivel inventivo
D2	WO2014090918	1 a 31	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta a nivel inventivo

El solicitante argumenta que: *“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 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.”*

Esta Oficina aclara que, si bien la novedad fue reconocida por este Despacho, el nivel inventivo no ha sido superado. Se reitera que D1 enseña que el compuesto 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (compuesto 1), puede existir en más de una forma de cristal (es decir, polimorfo), además, la estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros S y R). Estas



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa o formas cristalinas. La mayoría de los polimorfos del Compuesto 1 son pseudopolimorfos (diferentes tipos de cristales que son el resultado de hidratación o solvatación) (pág. 4 y 5). Por lo tanto, contrario a la afirmación del solicitante D1 sí enseña la forma cristalina (S)-afoxolaner. Si bien, D1 es silencioso en que se puede obtener un solvato de tolueno de ese compuesto, la obtención de un solvato de tolueno corresponde a meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta, que D1 ya sugiere y ejemplifica los sólidos C, D, F, G y H, los cuales son solvatos del compuesto 1 en su orden: acetato de etilo, dioxano, 1-propanol, acetonitrilo e isopropanol (pág. 8 y 9). Por su lado, D2 también, describe la obtención del enantiómero (S) de un compuesto (Ia) (pág. 25, líneas 9 a 15). Dentro de las posibles alternativas este compuesto puede corresponder al enantiómero (S)-afoxolaner, cuyo proceso de obtención emplea tolueno (pág. 28, ejemplo 4). Adicionalmente, conociendo de antemano que los solventes para generar solvatos o los solventes utilizados para la cristalización más empleados son alcohol absoluto, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno⁽³⁾, una persona versada en la materia podría escoger tolueno como solvente, dentro la diferentes alternativas, y obtener el compuesto reclamado, lo cual, no genera un salto cualitativo de la técnica ni un efecto sorprendente, toda vez, que el compuesto (S)-Afoxolaner ya es divulgado por D1 y porque la obtención de un solvato de tolueno corresponde a una variación de diseño de la técnica, además, es importante aclarar, que no se está obteniendo un efecto mejorado en cuanto a su actividad plaguicida o antiparasitaria.

El solicitante argumenta que: *“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.”

Esta Oficina hace hincapié que es de amplio conocimiento, que la transformación del estado sólido de sólidos farmacéuticos a polimorfos o solvatos tiene un efecto significativo sobre la solubilidad y la estabilidad, que a su vez son factores claves para la biodisponibilidad. Por lo tanto, la investigación exhaustiva de nuevos estados sólidos de un compuesto farmacológico se reconoce como una parte esencial y muy importante de los estudios de preformulación. Los solventes más empleados para generar solvatos son alcohol absoluto, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno ⁽³⁾. Ahora bien, esta Oficina reitera que no desconoce que la obtención de polimorfos, solvatos o diferentes cristales de compuestos conocidos, empleando las técnicas estándar para hacerlo sea sencillo. Sin embargo, este tipo de experimentos no son equivalentes a los procedimientos de prueba y error que a menudo se emplean para descubrir un nuevo compuesto donde la técnica anterior no dio motivación o sugerencia para fabricar el



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

nuevo compuesto ni una expectativa razonable de éxito. En este caso, D1, además de divulgar claramente el compuesto (S)-afoxolaner, también indica claramente que se pueden obtener diferentes solvatos de éste, es decir, ya está dando la motivación, para que una persona versada en la materia realice variaciones con una expectativa alta de éxito. Si no fuese suficiente motivación, D2 también, describe la obtención del enantiómero (S) de un compuesto (Ia) (pág. 25, líneas 9 a 15). Dentro de las posibles alternativas este compuesto puede corresponder al enantiómero (S)-afoxolaner. Por otro lado, dentro del proceso de obtención se enseña el empleo de tolueno. Por lo tanto, a diferencia de la afirmación del solicitante: *“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”*, no genera un efecto sorprendente, toda vez, que D2 ya está sugiriendo el empleo de dicho solvente. Se recuerda al Solicitante que es la combinación de D1 y D2 lo que hace obvia la invención reclamada. Por todo lo anterior, esta Oficina reitera la falta de nivel inventivo de la presente solicitud porque se trata de obtener un solvato de tolueno de un compuesto ya conocido, pero tal obtención no produce un salto cualitativo de la técnica ni un efecto técnico nuevo ni sorprendente, especialmente teniendo en cuenta que la obtención de diferentes polimorfos hace parte de las variaciones de diseño de la técnica.

El solicitante argumenta que: *“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.*

Esta Oficina aclara nuevamente, que dicha afirmación no es correcta, pues si bien, D1 describe una mezcla racémica de afoxolaner, también es muy claro en describir que esta mezcla comprende (S)-afoxolaner (pág. 4 y 5). Adicionalmente, el seleccionar uno u otro enantiómero es algo implícito, porque, por ejemplo, si el documento del estado de la técnica da a conocer una mezcla racémica, la persona del oficio normalmente versada en la materia puede derivar directamente los isómeros ópticos reivindicados que son las formas especulares que conforman la mezcla racémica. Por lo cual, se puede concluir que en este caso los isómeros ópticos no son inventivos. Por otro lado, se reitera que no se observa un efecto netamente relacionado con la obtención de un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, toda vez que D1 describe que el empleo de afoxolaner permite controlar una plaga de invertebrados (pág. 1, líneas 33 a 36).

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Esta Oficina insiste que no se observa un efecto técnico inesperado, toda vez, que se observa una purificación mejorada de (S)-afoxolaner, sin embargo, esto corresponde a la forma de obtener dicho enantiómero, es decir, un proceso. No obstante, se llama la



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

atención al solicitante, porque el proceso de obtención del solvato no hace parte de este estudio, ya que dicho método fue estudiado en la materia concedida en la solicitud parental NC2018/0010719 y teniendo en cuenta que dicha materia ya fue estudiada en la solicitud parental no se estudiará nuevamente. Por lo tanto, se insiste que no se observa un efecto técnico inesperado, teniendo en cuenta la motivación que D1 y D2 sugieren en cuanto a obtener un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner.

El solicitante argumenta que: *“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)”*.

Esta Oficina aclara que está de acuerdo con la afirmación: *“Sin embargo, tanto las Reivindicaciones como la Descripción claramente hacen referencia a la formación de un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno”,* sin embargo, aclara que la afirmación *“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)”*, hace parte del proceso de obtención y se ratifica que esta solicitud no tiene en cuenta el proceso reclamado porque este estudio ya fue realizado en la solicitud parental NC2018/0010719. Así las cosas, la formación del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, hace parte de las modificaciones rutinarias que una persona versada en la materia tendría motivación a realizar, pero ante la cual, no se observa ningún efecto técnico.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Esta Oficina aclara que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

de las enseñanzas de D1 y D2 las que llevan a hacer obvia la materia reclamada. En este sentido D1 es el documento más cercano a la invención reclamada, porque divulga claramente la forma cristalina de (S)-afoxolaner, si bien D1 es silencioso al momento de indicar un solvente de tolueno de (S)-afoxolaner, es D2 quien da sugerencia en emplear tolueno para la obtención de un solvente (S)-afoxolaner. Además, es ampliamente conocido que entre los solventes empleados para formar solventes se encuentra el tolueno ⁽³⁾. Por todas las anteriores consideraciones, esta Oficina aclara que la presente invención no tiene nivel inventivo porque sus características técnicas esenciales ya habían sido sugeridas en las anterioridades D1 y D2, y no se evidencia algún efecto técnico.

El solicitante argumenta que: *“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 solvente cristalino de (S)-afoxolaner. Por tanto, D2 no describe ni sugiere a una persona del oficio normalmente versada en la materia el solvente de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner y no adiciona información alguna a la Descripción de D1”*.

Esta Oficina aclara que de acuerdo con los argumentos del solicitante: *“no se requiere la formación del compuesto, solo la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno”*, bajo esta premisa, este Despacho aclara lo siguiente.

- D1 y D2 enseña el compuesto (S)-afoxolaner. D1 sugiere que afoxolaner puede formar diferentes polimorfos entre ellos solventes y enseña una lista de solventes empleados para ellos.
- D2 por su parte en su método de preparación del compuesto (S)-afoxolaner emplea tolueno para obtener el enantiómero (S) de afoxolaner.
- Es de amplio conocimiento que entre los solventes para preparar solventes cristalinos se usa el tolueno ⁽³⁾.

Ahora bien, bajo las anteriores consideraciones, una persona versada en la materia tendría una expectativa alta de éxito, al emplear tolueno para cristalizar el (S)-afoxolaner descrito en D1 y D2, sin embargo, estas variaciones no son sorprendentes dentro de la técnica, más bien hacen parte de las variaciones “rutinarias” que una persona experta realiza, pero ante la cual, no se observa un efecto técnico asociado a tales modificaciones.

El solicitante argumenta que: *“En resumen, se desea indicar respetuosamente que la combinación de D1 con D2 no describe ni sugiere el solvente 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 solvente 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 solvente 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.”

Este Despacho no desconoce los métodos empleados para cristalizar el enantiómero (S)-afoxolaner, ni mucho menos cree que estos métodos son sencillos de ejecutar. Sin

Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

embargo, este tipo de ensayos no están enfocados a descubrir un nuevo compuesto donde la técnica anterior no dio motivación o sugerencia para fabricar el nuevo compuesto ni una expectativa razonable de éxito. No obstante, este tipo técnicas pueden ser posiblemente "rutinarias" para un experto en la técnica.

En la presente invención no se encuentra un ensayo, argumento o ejemplo de una mejoría del solvato reclamado, que permita sustentar un nivel inventivo. Por el contrario, el solicitante realiza la cristalización empleando como solvente tolueno de un compuesto que se conoce plenamente en el estado del arte, pero que, por el hecho de cristalizar el solvato con tolueno, no le da un efecto técnico sorprendente o inesperado, teniendo en cuenta que D1 sugiere la preparación de solvatos, mientras que D2 enseña que el empleo de tolueno permite la obtención de forma (S) del compuesto reclamado y además es de amplio conocimiento que el uso de tolueno permite la formación de solvatos ⁽³⁾. Es decir, que no existe mérito para reconocer nivel inventivo en la presente solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0013500		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/026245		05 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/04/2016				X					
Solicitante									
MERIAL, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 31					
Palabras clave utilizadas				BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA, (S)-AFOXOLANER, ISOXAZOLINE COMPOUNDS, CRYSTALLINE TOLUENE SOLVATE					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 261/04, C07D 453/04, A61K 31/42, A61P 33/00				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
EPO	WO2014090918	19/06/2014	1 a 31	Pág. 25 y 28			Y		
	WO2011104089	01/09/2011	-	-			A		
USPTO	EP2809667	10/12/2014	-	-			A		
Patbase	WO2013069731	16/05/2013	-	-			A		
	WO2016023787	18/02/2016	-	-			A		
ORBIT	WO2009063910	22/05/2009	-	-			A		
STNext	WO2011149749	01/12/2011	1 a 31	Pág. 1, 4, 5, 8 y 9			Y		
ISR	WO2012120399	13/09/2012	-	-			A		
	WO2009002809	19/03/2009	-	-			A		
DERWENT	WO2010003923	14/01/2010	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Renu, Ch. Poonam, A. Anupam, S. Dharamvir, S.J. (2010). Solvated Crystalline Forms of Nevirapine: Thermoanalytical and Spectroscopic. AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No. 3. Studies https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974108/							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									



Oficio N° 10209 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (29/06/2022)	