

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

Solicitante: MERAL, INC.

Fecha de solicitud: 11 de diciembre de 2018

RESPUESTA AL SEGUNDO 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 No. 10209, notificado el 30 de junio de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al segundo examen de patentabilidad y luego de la entrevista con el Examinador sostenida el 21 de septiembre de 2022, aporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 31 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se corrige el formato de las Tablas de las Reivindicaciones 1, 2, 9, 10 y 11 del Capítulo Reivindicatorio con el fin de mejorar el formato de presentación de la solicitud.
- La Reivindicación 18 es nuevamente redactada con el fin de retirar el término “opcionalmente” el cual es impreciso. Del mismo modo, las Reivindicaciones 22, 25 y 26 se modifican para eliminar el uso del término “y/o” y presentar como alternativa la combinación de tolueno con un segundo solvente.

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.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En cuanto a la objeción elevada por el Examinador en donde comenta que las tablas presentadas no cumplen con el formato debido a que sus bodes no están delimitados. Deseo señalar que de acuerdo con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial dichos parámetros de formato fueron corregidos. Asimismo, las expresiones “y/o” y “opcionalmente” fueron retiradas del alcance de la invención. En este sentido solicitamos amablemente se den por superadas dichas objeciones de claridad.

Respecto a la objeción elevada para la Reivindicación 2 la cual, según el Examinador, contiene materia repetida toda vez que menciona “...que comprende tres o más picos...”, mientras que la Reivindicación 1 menciona “...que comprende dos o más picos...”. Respetuosamente, llamo la atención de la Oficina toda vez que, en primer lugar, la Reivindicación 2 es una Reivindicación dependiente de la Reivindicación 1; la cual según la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, publicada por su Despacho (Guía de la SIC): “una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”¹ (énfasis añadido). En este sentido, una persona versada en el ámbito de patentes entendería que al ser la Reivindicación 2 una reivindicación que contiene las características técnicas esenciales de la Reivindicación 1, lo que busca proteger al establecer un rango más limitado de la invención, en este caso “...que comprende tres o más picos...”, es una modalidad preferida de la misma, lo cual claramente no es materia repetida.

De hecho, si el Examinador aún considera que dicha manera de redactar las modalidades preferidas de la invención está en desacuerdo con la practica de patentes, amablemente solicito se revise el Manual Andino para el examen de patentes, en su sección 4.5.2², en donde se propone un ejemplo en el cual en la Reivindicación Dependiente se reclama un rango de concentración del compuesto A menor al 2%, mientras que en la Reivindicación Independiente se reclama un rango menor al 3%. En este orden de ideas, es evidente que el rango “menor a 2%” está incluido en el rango “menor a 3%” y no por esta razón se

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.6.4.2.

² Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual Andino para el examen de patentes», 2022, sección 4.5.2.

considera materia repetida. De acuerdo con lo anterior, la objeción de materia repetida debe darse por superada.

Acerca de la objeción de claridad debida a la expresión "...o más", deseo resaltar que cada reivindicación presentada por el Solicitante debe leerse en el contexto de la invención y no como partes aisladas de la misma. Adicionalmente, una expresión se debe considerar imprecisa cuando reclama de manera general una característica la cual indiscutiblemente muestre un rango muy amplio de la invención. Sin embargo, en el presente caso la expresión objetada se está refiriendo a picos de un patrón de difracción de rayos X en polvo. En este sentido una persona medianamente versada en la materia entendería que una muestra analizada es mucho más precisa y definida en cuanto sus señales sean lo más parecidas sino exactas al patrón de referencia, en otras palabras, si la muestra analizada contiene la mayor cantidad de picos en concordancia con el patrón de referencia más certeza se tiene que efectivamente se está hablando de un solvato cristalino, en este caso particular de solvato cristalino de (S)-afoxolaner. De acuerdo con lo anterior, dicha expresión, contrario a la desacertada opinión del Examinador, limita considerablemente la invención al definir que el objeto de la invención debe al menos cumplir con un pico, si lo hace en 5 o 6 del patrón aquí reclamado, menos duda habrá de que se trata de la presente invención.

En cuanto a la objeción de la Reivindicación 12, no es claro porque el Examinador asume que las características técnicas de la Reivindicación 12 son esenciales para el objeto de la invención, por esta razón tampoco es claro porque dentro de sus objeciones sugiere que se incluyan dentro de la Reivindicación 1. De acuerdo como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones dependientes adicionan una o más características que limitan el objeto a proteger, pero de ninguna manera se establece que deban ser incluidas en el alcance de las reivindicaciones independientes. En este sentido, se le aclara al Examinador que la Reivindicación 12 limita el solvato de tolueno de (S)-afoxolaner de la Reivindicación 1 para requerir que la relación molar de (S)-afoxolaner a tolueno sea 1:1. Por lo tanto, aunque la Reivindicación 12 incluye una proporción dicha indicación no es un requisito indispensable para obtener el efecto técnico de la invención; por eso no se incluye en la Reivindicación Independiente 1.

Finalmente, con relación a la objeción elevada para el Capítulo Descriptivo. Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador respecto del argumento según el cual el

Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, dado que este solo divulga el proceso de obtención del enantiómero (S) y su posterior proceso de cristalización empleando tolueno. Al respecto, me permito señalar que el Solicitante no se encuentra en la obligación de aportar ejemplos para cada una de las modalidades descritas en la invención. Sobre el requisito de suficiencia de la descripción, la Sección 2.7.2 de la Guía de la SIC establece que la invención estará suficientemente descrita si se aporta un solo ejemplo o un número razonable de ejemplos que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención sin que requiera de un esfuerzo inventivo³.

Es así entonces que la persona medianamente versada en la materia, a partir de la información y metodología entendería claramente las ventajas de un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner, por ejemplo, la página 121, línea 11-20, describe que la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno produjo cristales de muy alta pureza porque se encontró sorprendentemente que (S)-afoxolaner forma un solvato de tolueno cristalino mientras que afoxolaner racémico no lo hace. Esta cristalización selectiva de (S)-afoxolaner a partir de tolueno permite la purificación de (S)-afoxolaner en un alto grado a partir de una mezcla de (S)-afoxolaner y afoxolaner racémico. También es importante resaltar que normalmente, un enantiómero no se enriquecerá sobre otro enantiómero en un entorno que no es quiral. Por lo tanto, la cristalización selectiva de (S)-afoxolaner con tolueno para formar el solvato de tolueno es muy sorprendente. La ventaja de cristalizar el solvato de (S)-afoxolaner-tolueno de un solvente que contiene tolueno en comparación con otro sistema solvente se demuestra en el Ejemplo 10 en la página 139. Este ejemplo muestra que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cristalizado en tolueno fue de 99,0: 1,0 mientras que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cristalizado en etanol/ciclohexano fue de 95,0: 5,0. En este sentido es claro que la información suministrada por la memoria descriptiva permite reproducir la invención para la totalidad del alcance reclamado sin efectuar un esfuerzo inventivo.

Así mismo, quisiera resaltar que la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no es condición necesaria para la suficiencia del Capítulo Descriptivo, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción. La persona

³ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.7.2.

con conocimientos medios está en completa capacidad de comprender y reproducir la totalidad del alcance de la invención a partir de los ejemplos aportados en las páginas 50-55 de la presente invención.

Ciertamente la provisión de ejemplos para cada una de las modalidades descritas en una invención no es criterio válido para evaluar la suficiencia y claridad del Capítulo Descriptivo, lo cual no solo resultaría tedioso sino innecesario. En consecuencia, considero que el Capítulo Descriptivo divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla y replicarla.

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

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

ítem.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011149749	<i>“Crystalline form of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl] 4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-n- [2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoromethyl)amino]ethyl]-1-Naphthalenecarboxamide”</i>	01 de diciembre de 2011
D2	WO2014090918	<i>“Process for the enantiomeric enrichment of diaryloxazoline derivatives”</i>	19 de junio de 2014

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En primer lugar, vale la pena resaltar nuevamente que ninguno de los documentos citados como arte previo, D1 y D2, afectan la patentabilidad de la presente invención toda vez que:

D1 no revela (S)-afoxolaner, mucho menos un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner. Aunque D1 revela afoxolaner racémico que se compone de dos enantiómeros, D1 no describe específicamente (S)-afoxolaner ni ninguna forma cristalina de (S)-afoxolaner. D1

está dirigido a una invención totalmente distinta a la que el Examinador quiere hacer ver debido a que una persona versada en la materia entendería que un documento que se refiera a formas cristalinas sólidas de afoxolaner racémico (como lo hace D1) no es un documento que se refiera a las formas cristalinas del enantiómero específico (S)-afoxolaner. Una vez más reiteramos ante su despacho que el simple hecho de que un compuesto racémico pueda formar ciertas formas cristalinas con algunos solventes **no** sugiere que un enantiómero puro del compuesto forme las mismas formas cristalinas, mucho menos solvatos cristalinos con otros solventes.

En segundo lugar, una vez más reiteramos que un experto en la materia comprendería fácilmente que D1 está relacionado con un problema técnico diferente. En particular, según la descripción de D1 *“La presente invención abarca una mezcla racémica del Compuesto 1 que comprende cantidades iguales de los dos posibles enantiómeros”* (página 4, líneas 21-22). De acuerdo con lo anterior, una persona versada en la materia no consideraría D1 como un documento relevante para determinar una posible solución cuando se trata de obtener una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner con alta pureza. Por otro lado, D1 no describe ni sugiere una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner. Este documento solo menciona el tolueno como un tensioactivo aniónico útil para una posible composición y no como un posible disolvente para recristalización. En este sentido, deseo llamar la atención del Examinador en cuanto al hecho de considerar a D1 como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, lo cual es completamente desacertado.

En cuanto a la afirmación del Examinador en donde asegura que obtener una mezcla racémica de un compuesto es intrínsecamente obtener cada uno de sus enantiómeros, es infundada. Una persona experta entiende fácilmente que es un desafío en el campo técnico lograr la formación selectiva de un enantiómero específico; en este caso, el (S)-afoxolaner; el mismo D2 reconoce que lo habitual es presentar la forma racémica de un compuesto y no sus enantiómeros debidamente caracterizados (página 1 párrafo 2 de D2). En este sentido, insistimos en que no es lo mismo mencionar u obtener una mezcla racémica que un enantiómero ni mucho menos un solvato cristalino.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que una persona medianamente versada en la materia sabe y conoce que la formación de formas cristalinas de un compuesto es completamente impredecible, tan es así que cada vez que se puede obtener un cristal y su

debida caracterización es información digna de publicación y patentamiento, afirmar que se puede obtener información precisa y pertinente sobre la formación de un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner a partir de información sobre afoxolaner racémico o de cualquier otro compuesto, es una afirmación totalmente infundada, mucho más si se presume que un documento habla de una forma enantiomérica definida por el hecho que enuncia la mezcla racémica, la cual es la mezcla de todos los enantiómeros.

Establecer dicha afirmación no solo es desconocer totalmente el trabajo inventivo que merece un proceso de selección enantiomérica, purificación, cristalización y caracterización de un enantiómero específico, de cualquier especie química, sino también restarle importancia a la obtención de enantiómeros específicos en el estado del arte, más si se sabe que no todos los enantiómeros presentan las mismas actividades ni tampoco los mismos efectos en presencia de determinados solventes, tal es el caso de la presente invención que busca resolver el problema técnico de proveer el enantiómero (S)-afoxolaner en mayor proporción que el enantiómero (R)-afoxolaner debido a que se ha demostrado que el enantiómero (S) de afoxolaner es más activo contra los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) que el enantiómero (R).

En tercer lugar, deseo llamar la atención de la Oficina, en cuanto a que si bien el Examinador reconoce la novedad de la presente invención y el hecho que D1 no menciona el solvato cristalino de (S)-Afoxolaner con Tolueno, asegura que D2 da una clara sugerencia de utilizar tolueno para obtener un solvato de (S)-Afoxolaner. En cuanto a este particular, difiero considerablemente de la opinión equivocada del Examinador. D2 menciona obtener el compuesto (S)-afoxolaner únicamente en el ejemplo 4, sin embargo, el Examinador confunde el proceso de purificación con un proceso de cristalización. El ejemplo 4 de D2 menciona el uso de tolueno, pero no para recrystallizar y formar un solvato sino para obtener el enantiómero (S). En este sentido, el ejemplo 4 proporciona un sólido del enantiómero (S) pero no un cristal del mismo.

D2 describe un proceso para obtener el enantiómero (S) de varios compuestos de isoxazolina separando un derivado de ácido carboxílico de los compuestos en los enantiómeros (S) y (R) y luego transformando el enantiómero (S) aislado en el producto deseado mediante otras reacciones sintéticas. Sin embargo, el proceso descrito en D2 no describe ni sugiere la formación de ninguna forma sólida particular o solvato de los compuestos de isoxazolina formados.

El Ejemplo 4 en la página 28 de D2, referencia citada por el Examinador en la Acción Oficial No 10209, se refiere a la conversión del ácido carboxílico tiofeno de fórmula (II*) mostrado en la página 27 en la amida resultante y no a la síntesis de (S)-afoxolaner o a la formación de un solvato cristalino de (S)-afoxolaner. De hecho, todos los ejemplos de D2 están dirigidos a un compuesto de isoxazolina diferente que contiene un anillo de tiofeno, no a (S)-afoxolaner. Lo anterior es más claro a la luz de la página 21 de D2 en donde se enumera el tolueno como un posible solvente para usar en el paso de racemización (C). Vale la pena señalar una vez más que dicho procedimiento no se relaciona con un proceso de no para la cristalización.

De manera similar, la página 22 indica que el tolueno es un solvente preferido para el medio de reacción en el paso (C). en este sentido es evidente que hay muchas más enseñanzas en D2 que mencionan al tolueno como un disolvente favorito para el paso de racemización, sin embargo, D2 es completamente silencioso en cuanto a seleccionar un solvente preferido para cristalizar el producto aislado, de hecho, solo en el ejemplo 2 de D2 se habla de una posible cristalización y el medio escogido es una mezcla de acetonitrilo/agua. Además, como se indicó anteriormente, D2 no proporciona ningún ejemplo de trabajo específico para la formación de (S)-afoxolaner con el proceso descrito, ni siquiera invita a la persona versada en la materia a seguir un proceso de recristalización, *“La cristalización del producto se puede realizar según convenga”* (página 8, última línea de D2). Por tanto, respetuosamente afirmamos que D2 no enseña el uso de tolueno para la cristalización de (S)-afoxolaner, como equivocadamente lo señala el Examinador.

En cuanto al documento citado como pie de página ara fortalecer el argumento acerca del uso de tolueno para formar solvatos. Deseo señalar que dicho documento menciona la formación de solvatos cristalinos, pero en Nevirapina, una molécula completamente diferente a Afoxolaner; la molécula de Nevirapina no tiene centros quirales. Por otra parte, el documento mencionado por el Examinador exhibe 6 solventes adicionales y no trabaja con solvatos con la misma molécula aquí reclamada. El artículo de *Renu et al* ni siquiera describe una molécula enantiomérica⁴.

De acuerdo con lo anterior, vale la pena señalar que la divulgación sobre formas sólidas de nevirapina es incluso menos relevante para la invención reivindicada debido a que no hay

⁴ 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/>

similitudes estructurales entre la nevirapina y el (S)-afoxolaner. Las estructuras de (S)-afoxolaner y nevirapina se muestran a continuación como ilustración. Figura 1.

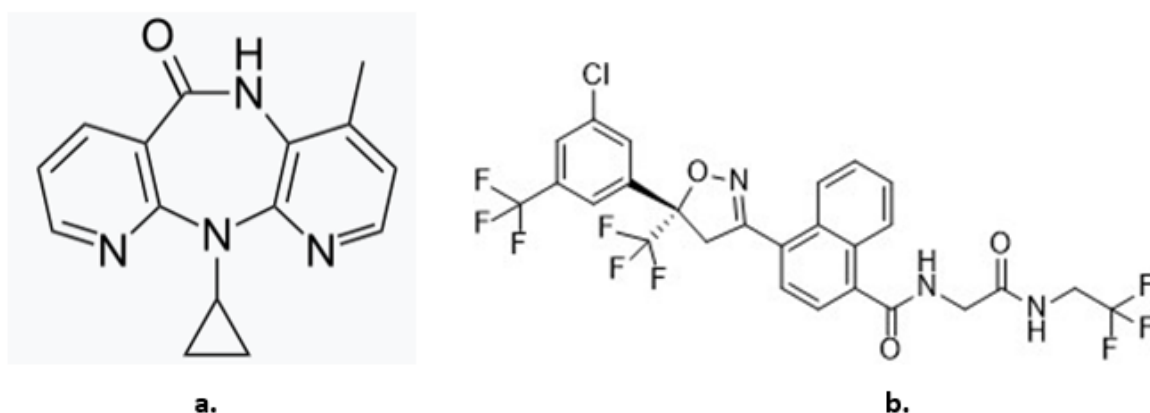


Figura 1: a) estructura de Nevirapina, b) estructura de (S)-Afoxolaner

Una vez más reiteramos que no se puede predecir la formación de un solvato cristalino de un compuesto a partir de información sobre un compuesto completamente diferente. Este principio también es válido para los enantiómeros y se demuestra por el hecho de que el afoxolaner racémico no forma un solvato con tolueno mientras que el enantiómero (S)-afoxolaner sí lo hace. Por ejemplo, la página 121, líneas 11-20 del Capítulo Descriptivo de la presente e invención establece que:

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

Así las cosas, a pesar de que para el Examinador el uso de Tolueno para la obtención de cristales sea rutinario en el campo técnico, no hay una indicación o enseñanza clara ni en el estado de arte ni en el arte previo citado que pueda predecir dicha formación. De hecho, ni con enantiómeros de la misma naturaleza puede darse dicha afirmación, tal y como lo demuestra la formación de un solvato de tolueno con un enantiómero específico del afoxolaner reclamado en la presente invención.

De hecho, si el Examinador aun considera relevante este documento para afectar la patentabilidad de la presente invención, amablemente sugerimos se respondan los siguientes interrogantes:

- *¿Por qué un experto vería motivación en el documento de Renu et al, para usar tolueno si: i) en dicho documento no se usa (S)-Afoxolaner o se menciona una molécula quiral ii) en la técnica de interacciones entre disolventes y moléculas se sabe que tales interacciones son completamente inesperadas, por lo que el comportamiento del tolueno con (S)-afoxolaner no es del todo predecible a partir del comportamiento del tolueno con nevirapina y (iii) el mismo artículo de Renu dice que: la forma (I) (hecha en etanol) es el solvato más soluble? ; y*
- *¿Qué motivaría a una persona que busca crear una nueva forma de dosificación a usar tolueno y no etanol, como lo sugiere le documento?*

Finalmente, una vez más llamo la atención del Examinador en cuanto afirma que no hay evidencia de que el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente del objeto proporcionado por D1. Estamos totalmente en desacuerdo con esta afirmación. Como se describe en el Capítulo Descriptivo, en las páginas 121-122, la formación selectiva del solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en presencia de afoxolaner racémico permite la sorprendente purificación mejorada de (S)-afoxolaner a partir de una mezcla de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner. Este efecto se demuestra claramente en el Ejemplo 10 en la página 201 del Capítulo Descriptivo de la presente invención en donde la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cristalizado en tolueno fue de 99,0 : 1,0 mientras que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cristalizado en etanol/ciclohexano fue de 95,0 : 5,0. Por lo tanto, contrariamente a la afirmación del Examinador, el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner sí proporciona un efecto técnico sorprendente e inesperado.

En conclusión, afirmamos respetuosamente que la combinación de D1 con D2 no describe ni sugiere el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner mencionado en las reivindicaciones. Como se indicó anteriormente, D1 no describe (S)-afoxolaner en absoluto y ciertamente no describe un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner. D2 se relaciona con un proceso para fabricar (S)-enantiómeros de varios compuestos de isoxazolina, pero no describe ni sugiere ninguna forma sólida de los compuestos, mucho menos un solvato cristalino de (S)-afoxolaner. Todos los ejemplos en D2 se refieren a un

compuesto completamente diferente; por lo tanto, un experto en la técnica entendería que D2 no es relevante para (S)-afoxolaner. Además, la formación del solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner proporciona el efecto sorprendente e inesperado de proporcionar una mayor pureza del compuesto en comparación con otros disolventes.

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

V. 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.

VI. 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