

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de septiembre de 2022.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 reivindicaciones 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.

Las reivindicaciones 3, 6, 8 y 11 no deberían incluir las figuras sino todas las características que el solicitante considere necesarias para describir los espectros y termogramas sin hacer referencia a la descripción. Sírvese suprimir dichas figuras.

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

5.2. 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, particularmente en el literal (c).

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

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:

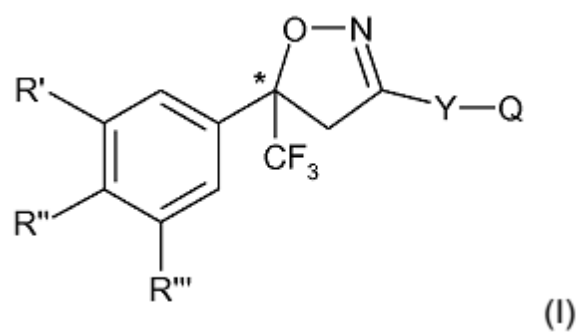
Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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- [2-0X0-2- [(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
D3	US20150005507	“CRYSTALLINE POLYMORPHS OF ISOXAZOLINE COMPOUND AND PRODUCTION METHOD THEREOF”	01 de enero de 2015

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).



D3³ divulga un método para fabricar un cristal y un cristal de (S)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N- [2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil] benzamida que tiene un polimorfo cristalino (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 (NC2022/0013596 del 21 de septiembre de 2022) refiere a: “Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner

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>
³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052116223/publication/US2015005507A1?q=US2015005507>

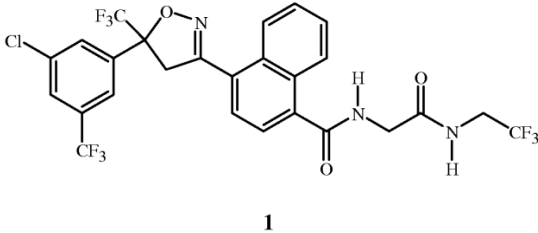
Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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	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]-l-naftalenocarboxamida (Compuesto 1 - afoxolaner). 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)



Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

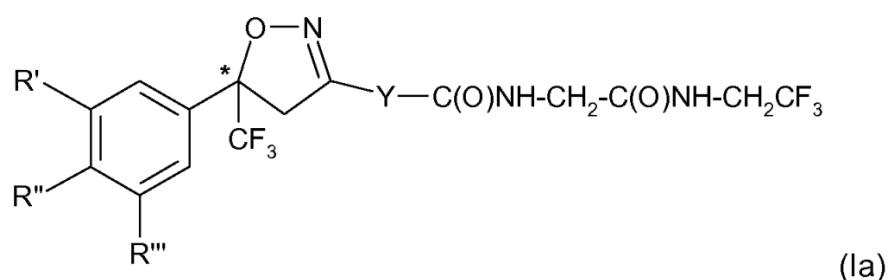
El compuesto 1 puede existir en más de una forma de cristal (es decir, polimorfo), además, la estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros S y R). Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa o formas cristalinas. La mayoría de 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.

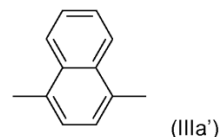
No hay evidencia en que especificar el patrón de difracción de rayos X y en que el solvato cristalino de (S)-afoxolaner sea con tolueno, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que controlar una plaga de invertebrados ya había sido previsto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



Específicamente D2 divulga enantiómeros S de los compuestos (Ia) y entre ellos se menciona el compuesto 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo- 2-[(2,2,2-trifluoro etil)amino]etil]-l-naftalenocarboxamida (pág. 15, líneas 21-22), es decir, el enantiómero S-afoxolaner. Por otro lado, dentro de la síntesis de dicho enantiómero se emplea **tolueno** como solvente y la cristalización del producto se puede realizar según corresponda (pág. 28, ejemplo 4). Además, el enantiómero (S) se puede obtener a partir de la racemización del enantiómero R en un medio de reacción que comprende un hidrocarburo aromático, preferiblemente **tolueno** (pág. 24, líneas 1 a 4).

Es importante aclarar que, es de amplio conocimiento que la formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente, entre ellos, el que se encuentra en la parte superior de los solventes formadores de solvatos es el agua, seguido por diclorometano, metanol,

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

benceno, acetonitrilo, **tolueno** y tetrahidrofurano. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. Por otro lado, hay varios métodos disponibles para cristalizar diferentes polimorfos de un compuesto, el más conocido es la recrystalización a partir de soluciones, empleando varios disolventes y diferentes condiciones experimentales, como temperatura, sobresaturación inicial, tasa de super saturación y tasa de agitación. La cristalización es un proceso de varios pasos, que incluye la nucleación, el crecimiento de cristales y la maduración de los cristales. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente⁽⁴⁾.

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⁽⁵⁾. 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 (S)-afoxolaner y como solvente tolueno sugerido en D2 en el solvato cristalino de D1, junto con variaciones rutinarias de la técnica 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 que comprende al solvato cristalino con tolueno de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo o excipiente agrícola o farmacéuticamente aceptable, 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.

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.

⁴Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>

⁵Olenik, B., & Thielking, G. (2013). Polymorphism and the Organic Solid State: Influence on the Optimization of Agrochemicals. Modern Methods in Crop Protection Research, 249–272.

[https://agrifs.ir/sites/default/files/Modern%20Methods%20in%20Crop%20Protection%20Research%20\(2012\).pdf#page=264](https://agrifs.ir/sites/default/files/Modern%20Methods%20in%20Crop%20Protection%20Research%20(2012).pdf#page=264)

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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 (NC2022/0013596 del 21 de septiembre 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	D3
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 con tolueno de (S)-fluralaner Pág. 2, [0047], pág. 7, [0156]
Dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde tolueno	Dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner Pág. 1 y 4	Dicho proceso comprende cristalizar el (S)- fluralaner desde tolueno Pág. 2, [0047], pág. 7, [0156]

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 - afoxolaner) (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 es desde tolueno.

No hay evidencia en que especificar que el (S)-afoxolaner se cristalice 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).

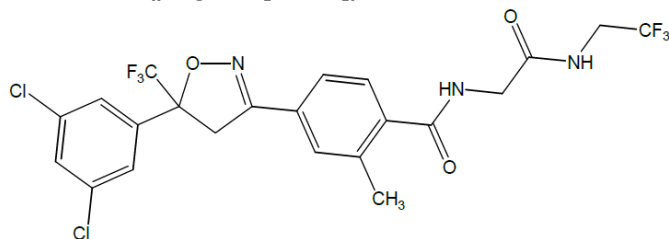
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, el especificar que el proceso de cristalización se realiza desde tolueno, ya está divulgado en D3, el cual enseña un método para preparar un polimorfo cristalino que se obtiene disolviendo la forma enantiómerica (S) del compuesto 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil] benzamida (compuesto A - fluralaner) en un disolvente de hidrocarburo aromático, como el tolueno, y luego precipitando un cristal, el cual tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3,66, 5,73, 6,56, 7,38, 7,76, 9,18, 11,52, 12,24, 12,92, 13,19, 13,98, 14,81, 15,60, 16,04, 16,36, 16,98, 17,59, 18,02, 18,27, 18,47, 18,87, 19,45, 20,21, 20,48, 20,62, 21, 22,20, 22,66, 23,19, 23,58, 24,24, 24,59, 24,96, 25,12, 25,74, 26,08, 26,48, 27,52, 28,20, 29,18, 29,61, 30,06, 30,50, 30,88, 35,77 y 38,92 de un polvo de difracción de rayos X. Como resultado del proceso de cristalización con tolueno se detectó el pico correspondiente al isómero S y no se detectó el pico correspondiente a la forma R (pág. 2, [0047], pág. 7, [0156]). El producto químico, (pertenece a la familia de compuestos de isoxazolina), se emplea para el control de plagas, para exterminar endoparásitos o

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

ectoparásitos, que se encuentran en mamíferos o aves como animales domésticos o mascotas (pág. 1, [0003]).



Fluralaner

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a cristalizar desde tolueno sugerido en D3 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 recristalización 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, D3 menciona que cualquier tipo de (S)-compuesto A puede usarse como materia prima para cristalización o transición de fase, por ejemplo, el (S)-compuesto A puede ser un polimorfo cristalino que incluye un pseudopolimorfo, un material amorfo; una mezcla de los mismos o una solución. Como disolvente, se puede utilizar un disolvente de hidrocarburo aromático, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, p-diclorobenceno, nitrobenceno y tetrahidronaftaleno. Entre estos disolventes, se prefiere particularmente el tolueno. En el método para fabricar se emplea un polimorfo cristalino del (S)-Compuesto A, y se disuelve en un solvente, cuya cantidad es lo más pequeña posible, por ejemplo, una cantidad que permita la sobresaturación; y la solución obtenida se deja reposar en un sistema abierto o en un sistema cerrado para que el (S)-Compuesto A pueda cristalizar. La temperatura es normalmente de 0 a 100°C. La velocidad de enfriamiento es normalmente de 0,1 a 20°C/hora. Un tiempo de descanso suele ser de un minuto o más (pág. 3, [0065] a [0068]).

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 21	Nivel inventivo
D3	US20150005507	22 a 31	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante



Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

El solicitante argumenta que: *“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.”

Esta Oficina reitera que la anterioridad D1 sí enseña 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 - *afoxolaner*), el cual 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 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). Además, 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 lo tanto, D1 a diferencia de como lo quiere hacer ver el solicitante, D1 sí enseña la forma enantiómerica (S) de afoxolaner. Por lo tanto, es pertinente el empleo de D1 para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Esta Oficina reitera 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

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

(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 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.”*

Este Despacho 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 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), dentro de las posibles alternativas este compuesto puede corresponder al enantiómero (S)-afoxolaner (pág. 25, líneas 9 a 15). Se insiste que es la combinación de D1 y D2 lo que hace obvia la invención reclamada, así D1 motiva a seleccionar solvatos distintos del compuesto afoxolaner, mientras que D2 motiva a seleccionar tolueno y el enantiómero (S)-afoxolaner. 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: *“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

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

ha demostrado que el enantiómero (S) de afoxolaner es más activo contra los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) que el enantiómero (R)."

Este Despacho aclara que, respecto a la afirmación que realiza en solicitante: *"...se ha demostrado que el enantiómero (S) de afoxolaner es más activo contra los ectoparásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas) que el enantiómero (R)".* Se advierte al solicitante que en la descripción se menciona que:

"Es particularmente útil el uso de los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) para proteger de los ectoparásitos a los animales de compañía, tales como perros y gatos, y animales de ganado, tales como bovinos y ovejas (pág. 162, líneas 11 a 15"

Es decir, que la actividad contra los ectoparásitos se atribuye al enantiómero (S) de afoxolaner, es más, se describe que un compuesto enriquecido en su enantiómero (S) es el que posee dicha actividad, por lo tanto, se llama la atención al solicitante porque en la memoria descriptiva no existe evidencia o sustento técnico que demuestre con pruebas irrefutables que es el solvato cristalino de tolueno de S-afoxolaner el que provee el efecto relacionado con la actividad para proteger a los animales contra los ectoparásitos o que dicho efecto se mejore con el empleo del solvato de tolueno. Por todo lo anterior, esta Oficina mantiene la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

El solicitante argumenta que: *"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 recrystalizar 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."

(...)

Por tanto, respetuosamente afirmamos que D2 no enseña el uso de tolueno para la cristalización de (S)-afoxolaner, como equivocadamente lo señala el Examinador."

Esta Oficina aclara que D2 sí revela el enantiómero S-afoxolaner, específicamente, describe ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (I) que son los enantiómeros S de los compuestos y entre ellos se menciona el compuesto 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo- 2-[(2,2,2-trifluoro etil)amino]etil]-l-naftalenocarboxamida (pág. 15, líneas 21-22), es decir, el enantiómero S-afoxolaner. Ahora bien, si bien no se menciona explícitamente el proceso de elaboración, la síntesis va encaminada a la obtención de dicho compuesto, por lo tanto, la afirmación del solicitante no es correcta. Se reitera que D2 no enseña un proceso de cristalización con tolueno, sin embargo, así como lo afirma el solicitante, D2 es claro en indicar que, se puede emplear tolueno en una etapa de racemización, esto es, obtener el enantiómero (S) a partir de su enantiómero (R) con el empleo de tolueno (pág. 22, líneas 23-24). Esta enseñanza resulta en la búsqueda de formas cristalinas mediante la utilización de solventes usuales, toda vez, que D2 deja ver con facilidad que, a través del

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

empleo de tolueno, es posible obtener nuevamente el enantiómero (S), es decir, que existe afinidad entre el solvente tolueno y el enantiómero (S). Por lo tanto, es pertinente emplear el documento D2 para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

El solicitante argumenta que: *“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 enantiomérica.*

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

(...)

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?”*

Esta Oficina le asiste razón al solicitante porque es evidente que las estructuras de (S)-afoxolaner y nevirapina son completamente diferentes, por lo tanto, para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud no se emplea dicho documento. No obstante, este Despacho aclara que es la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 las que hacen obvia la materia reclamada:

- D1 y D2 enseña el compuesto (S)-afoxolaner. D1 sugiere que afoxolaner puede formar diferentes polimorfos entre ellos solvatos 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.
- Adicionalmente, es de amplio conocimiento que entre los solventes para preparar solvatos cristalino se usa el tolueno ⁽⁴⁾.

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: *“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*

Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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.”

Este Despacho aclara que tras la respuesta al examen de fondo (Radicado N° NC2022/0013596 el 21 de septiembre de 2022), se mantiene el análisis de nivel inventivo para el producto y composición (reivindicaciones 1 a 21) bajo las anterioridades D1 y D2. No obstante, las reivindicaciones de proceso (reivindicaciones 22 a 31) se afectan bajo las anterioridades D1 y D3, tal como se muestra en el numeral 7.1 del presente Oficio.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

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 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 solvato de tolueno de (S)-afoxolaner, es D2 quien da sugerencia de emplear tolueno para la obtención de un solvato (S)-afoxolaner. Además, es ampliamente conocido que entre los solventes empleados para formar solvatos se encuentra el tolueno⁽⁴⁾. Por lo mencionado anteriormente, esta Oficina mantiene la falta de nivel inventivo de 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

Oficio N° **17609** de **27 de octubre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0013500		1°		2°		3°	X	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 21	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	14/010/2010	-	-				A	
ESPACENET	US2015000557	01/01/2015	22 a 31	Pág. 1,2, 3 y 7				Y	
SIPI	NC2019/0011980	28/10/2019	-	-				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.									



Oficio N° 17609 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

(2) Categorías de documentos citados	
“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: (24/10/2022)	

