

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: MERIAL, INC.

Fecha de solicitud: 11 de diciembre de 2018

RESPUESTA A TERCER 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. **17609**, notificado el 28 de octubre de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 28 reivindicaciones, en donde se realizaron los siguientes cambios:

- No se incluye las anteriores Reivindicaciones 3, 6 y 8. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, han sido reenumeradas.
- El texto de las nuevas Reivindicaciones 8, 10 a 13, 15, 17 y 18 (anteriores Reivindicaciones 11, 12 a 16, 18, 20 y 21) ha sido modificado a fin de no incluir la expresión “o más”. El valor del 100% de las nuevas Reivindicaciones 10 a 13, 17 y 18, se encuentra soportado en la Descripción, por ejemplo, en el primer párrafo de la página 145.
- No se incluye las alternativas ii) y iv) en la nueva Reivindicación 8 (anterior Reivindicación 11).

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

3.1. En primer lugar, se desea indicar que, en vista de las modificaciones introducidas, las nuevas Reivindicaciones 8, 10 a 13, 15, 17 y 18 (anteriores Reivindicaciones 11, 12 a 16, 18, 20 y 21), no incluyen la expresión “o más”.

En este sentido, vale mencionar que la expresión “o más” permanece en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, toda vez que en dichas reivindicaciones no se afecta la claridad, por cuanto se trata de la elección de “dos o más” o “tres o más” picos seleccionados de un listado específico.

3.2. De otro lado, las anteriores Reivindicaciones 3, 6 y 8 no han sido incluidas en esta oportunidad. Del mismo modo, las alternativas ii) y iv) no han sido incluidas en la nueva Reivindicación 8 (anterior Reivindicación 11). En consecuencia, las reivindicaciones ya no hacen referencia a figuras.

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

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

De acuerdo con la opinión del Examinador, la Descripción no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, por cuanto 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.

A este respecto, expresamos nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador por las siguientes razones. Tal como establece el Manual Andino de Patentes:

“La invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta.”¹
(énfasis adicionado)

Teniendo en cuenta lo anterior, debe considerarse que la Descripción se encuentra dirigida a una persona del oficio normalmente versada en la materia y quien, con base en sus conocimientos generales, puede reproducir la invención a partir de la información que dicha Descripción provee.

En el presente caso, una persona del oficio normalmente versada en la materia puede establecer con claridad que la Descripción divulga la ventaja inesperada del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno según se reivindica, el cual permite la preparación de un (S)-afoxolaner de muy alta pureza porque solo el (S)-afoxolaner forma un solvato de tolueno mientras que el afoxolaner racémico no lo hace. Esta propiedad del solvato de tolueno cristalino reivindicado proporciona un efecto sorprendente e inesperado que se describe claramente en la Descripción.

Además, la Descripción enseña claramente a la persona del oficio normalmente versada en la materia, cómo preparar el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner. La página 148, cuarto párrafo a la página 159, tercer párrafo, proporciona más información sobre el solvato cristalino de tolueno.

Es importante destacar que, el Ejemplo 10 de la Descripción proporciona un ejemplo claro de la ventaja inesperada del solvato cristalino con tolueno respecto a la mejora de la pureza quiral del (S)-afoxolaner. La relación de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner **cristalizado a partir de tolueno se mejoró a 99,0 : 1,0** mientras que la relación de (S)-afoxolaner a (R)-

¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 3.1.2.

afoxolaner cristalizado en etanol/ciclohexano fue de 95,0 : 5,0. Esta mejora significativa en la pureza quiral de la muestra es claramente sorprendente e inesperada. Es bien sabido que los enantiómeros, que son imágenes especulares entre sí y tienen propiedades físicas idénticas, solo pueden separarse cuando interactúan con otros sistemas quirales. Este principio está respaldado por el extracto del capítulo 19.3 del libro de texto “Basic Principles of Organic Chemistry” de John D. Roberts y Marjorie C. Caserio (adjunto a este memorial). El Capítulo 19.3 establece: *“Debido a que las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas, rara vez se pueden separar mediante métodos físicos simples como la cristalización fraccionada o la destilación. Es solo bajo la influencia de otra sustancia quiral que los enantiómeros se comportan de manera diferente, y casi todos los métodos de resolución de enantiómeros se basan en este hecho”*. Efectivamente, este no es el caso con el tolueno, que es un compuesto aquiral. Por lo tanto, el enriquecimiento de la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner es, a todas luces, un efecto sorprendente e inesperado.

Del mismo modo, en la página 9, segundo párrafo de la Descripción se menciona que el enantiómero (S) de los compuestos antiparasitarios de fórmula (I) ha demostrado ser más activo contra ectoparásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas), que el enantiómero (R). Por lo tanto, para la persona del oficio normalmente versada en la materia es evidente que, la obtención de cristales de (S)-afoxolaner de muy alta pureza, da como resultado mejores composiciones plaguicidas o parasiticidas.

En conclusión, la Descripción proporciona información amplia, clara y suficiente para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda fabricar y utilizar la invención. Además, la Descripción demuestra y enseña la sorprendente ventaja del solvato cristalino con tolueno reivindicado.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2011149749	“CRYSTALLINE FORM OF 4-[5 -[3 - CHLORO-5-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL] -4,5-DIHYDRO-5-(TRIFLUOROMETHYL)-3-ISOXAZOLYL]-N-[2-OXO-2- [(2,2,2-TRIFLUOROETHYL) AMINO] ETHYL] -1-NAPHTHALENECARBOXAMIDE”	01 de diciembre de 2011
D2	WO2014090918	“PROCESS FOR THE ENANTIOMERIC ENRICHMENT OF DIARYLOXAZOLINE DERIVATIVES”	19 de junio de 2014
D3	US20150005507	“CRYSTALLINE POLYMORPHS OF ISOXAZOLINE COMPOUND AND PRODUCTION METHOD THEREOF”	01 de enero de 2015

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador reitera que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1, D2 y D3.

A este respecto, deseamos manifestar que el Examinador ha ignorado muchos de los argumentos proporcionados en respuesta al segundo examen de patentabilidad. Por ejemplo, el Examinador ha ignorado por completo el efecto sorprendente respecto a que la formación de un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno permite la preparación de (S)-afoxolaner de mayor pureza quiral debido a la formación selectiva del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner sobre el compuesto racémico. De conformidad con lo argumentado anteriormente, este es un efecto claro, evidente e inesperado sobre el Estado de la Técnica.

Ahora bien, en relación con los documentos citados, es posible establecer que D1, D2, D3 o su combinación, no hacen obvia la presente solicitud, por las siguientes razones:

5.1. Documento D1

Según se ha argumentado en respuesta a los exámenes de patentabilidad anteriores, el documento D1 **no revela el (S)-afoxolaner, y mucho menos, un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno**. Aunque D1 revela el afoxolaner racémico, el cual se compone de cantidades iguales de dos enantiómeros, no describe específicamente el (S)-afoxolaner o, si quiera, alguna forma cristalina de (S)-afoxolaner. D1 está dirigido a una invención diferente:

formas cristalinas sólidas de afoxolaner racémico, no del (S)-afoxolaner. El simple hecho de que un compuesto racémico pueda formar ciertas formas cristalinas con algunos solventes no sugiere que un enantiómero puro del compuesto permita obtener las mismas formas cristalinas, **¡mucho menos solvatos cristalinos con otros solventes!** La obtención de formas cristalinas de un compuesto es muy impredecible y no se puede obtener información alguna respecto a la formación de un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner, a partir de información sobre afoxolaner racémico o de cualquier otro compuesto.

Es importante resaltar que la Descripción de la solicitud, en el párrafo que une las páginas 122 y 123, menciona que el (S)-afoxolaner forma un solvato de tolueno cristalino mientras que el afoxolaner racémico no lo hace. De otro lado, el ejemplo 10 de la Descripción, demuestra la mejora de la pureza quiral cuando se cristaliza (S)-afoxolaner a partir de tolueno en comparación con etanol/ciclohexano. Por lo tanto, D1 no describe ni puede revelar o sugerir un solvato de tolueno del afoxolaner racémico, mucho menos un solvato cristalino de (S)-afoxolaner.

El Examinador afirma que no hay evidencia de que 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. Sin embargo, esta afirmación no es correcta. El Examinador ha ignorado los argumentos y pruebas proporcionados junto con la respuesta al primer y segundo examen de patentabilidad. Como ya se ha demostrado, la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno tiene la clara ventaja de que el (S)-afoxolaner forma un solvato con tolueno cristalino que permite la preparación de (S)-afoxolaner con una pureza enantiomérica significativamente mayor que no sería posible con otros disolventes. Según se ha señalado, este efecto se demuestra claramente en el Ejemplo 10, en donde se 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. La mejora en la proporción del enantiómero (S) al enantiómero (R) simplemente cristalizando en un solvente aquiral es inesperada. Por lo tanto, contrario a la afirmación del Examinador, el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno sí proporciona un efecto técnico sorprendente e inesperado.

En respuesta a los argumentos presentados, el Examinador reitera que, aunque D1 describe una mezcla racémica de afoxolaner, la mezcla comprende (S)-afoxolaner. Por supuesto, un compuesto racémico incluye partes iguales de ambos enantiómeros. Sin embargo, los enantiómeros individuales no se separan en el compuesto racémico ni forman formas cristalinas separadas. Todos los ejemplos de D1 generan formas cristalinas del compuesto racémico que incluye ambos enantiómeros en cantidades iguales en la forma cristalina, no formas cristalinas separadas del enantiómero (S) y el enantiómero (R). Por lo tanto, el argumento del Examinador es infundado.

5.2 Documento D2

De conformidad con los argumentos presentados anteriormente, el documento D2 no es relevante porque no revela ni sugiere la formación de forma sólida alguna de las isoxazolininas descritas, y mucho menos del (S)-afoxolaner. 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.

El Ejemplo 4 en la página 28 de D2 que es citado por el Examinador en el Oficio, 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 o sugiere 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 al (S)-afoxolaner, que contiene un anillo de naftilo. Por lo tanto, D2 no es relevante en absoluto para la invención reivindicada, ya que se refiere a un compuesto diferente y no hubiese sido considerado por una persona del oficio normalmente versada en la materia, al momento de buscar una solución al problema técnico de la presente solicitud.

5.3. Documento D3

De manera similar al documento D2, el documento D3 está dirigido a una invención diferente: formas sólidas de (S)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-

dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(222-trifluoroetilamino)etil]benzamida, que tiene el nombre común (S)-fluralaner. Según se señaló el Oficio, el fluralaner tiene una estructura **significativamente diferente** a la de afoxolaner. Por ejemplo, el fluralaner tiene un grupo fenilo sustituido con metilo en la molécula en lugar de un anillo de naftilo. Además, el otro anillo de fenilo de fluralaner está sustituido con dos átomos de cloro en lugar de un cloro y un grupo trifluorometilo. Por lo tanto, está claro que fluralaner es estructuralmente distinto del afoxolaner.

Además, D3 no indica ni sugiere que la cristalización de fluralaner a partir de tolueno produzca un solvato con tolueno. D3 solo establece que fluralaner puede cristalizarse a partir de tolueno. Igualmente, D3 no describe ni sugiere que la cristalización de fluralaner en tolueno imparta algún efecto inesperado tal como una mejora en la pureza enantiomérica del producto aislado como en la presente solicitud.

5.4. Combinaciones de los documentos D1, D2 y D3

En vista de lo argumentado anteriormente, la combinación de los documentos D1 y D2 o D1 y D3 no hace obvia la presente invención, por cuanto existen falencias que ninguno de ellos supera y en particular, porque ninguno enseña o sugiere un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno según se reivindica y mucho menos, su proceso de obtención y las composiciones que lo contienen.

D1, D2 y D3 también son completamente silenciosos respecto al efecto técnico asociado a la presente invención.

En consecuencia, se tiene lo siguiente:

- i) La combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 o D1 y D3 no es obvia, por cuanto son documentos dirigidos a objetos y problemas técnicos diferentes;
- ii) Aún si se combinase los documentos D1 y D2 o D1 y D3, la persona del oficio normalmente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre las características técnicas según se definen en la presente solicitud;

- iii) Las diferencias técnicas permiten obtener un efecto técnico que es inesperado y superior respecto a lo enseñado en D1, D2 y D3.

Por lo tanto, la presente solicitud es inventiva sobre D1, D2 y D3.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 28 reivindicaciones.
2. Copia del Capítulo 19.3 del libro de texto “Basic Principles of Organic Chemistry” de John D. Roberts y Marjorie C. Caserio.
3. Pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908