

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **3846** de **9 de marzo de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Señores
INTERVET INTERNATIONAL B.V.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESO PARA PREPARAR PARTÍCULAS DE ISOXAZOLINA DE GRAN TAMAÑO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/080230

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: 21/12/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/608,904
07/11/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/582,381

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 8 de noviembre 2022 bajo el número N° NC2020/0006258 , 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad suministrar un proceso en el que se pueda controlar el tamaño de partícula de los cristales del compuesto de isoxazolina.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina que comprende iniciar la cristalización y luego mantener la temperatura de la cristalización en la región meta-estable al eliminar, recalentar y reciclar una porción del disolvente permitiendo que los cristales existentes crezcan mientras minimiza la formación de nuevos cristales más pequeños.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 8 de noviembre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

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

Esta oficina informa que, los términos *"uno o más"* (Reivindicación 1, 7), *"o"* (Reivindicación 1, 7), *"o menos"* (Reivindicación 3, 5, 15, 18), son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.

La expresión: *"opcionalmente"* (Reivindicación 1, 7) precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Los términos: *"dimensiones deseadas"*, *"porción del lote"*, *"0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora"* (Reivindicaciones 1, 7) son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos, de acuerdo con el soporte presente en la descripción

Las reivindicaciones 1 y 7 caracterizan el *"disolvente"* solamente por sus propiedades (solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina). Es necesario definir el compuesto de manera inequívoca empleando nombres químicos específicos.

Las expresiones: *"para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas"* (Reivindicación 1, 7), *"tienen un grosor medio de partícula, medido mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), superior a 10 µm y en la que la distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) medida mediante un instrumento de dispersión de luz estática de entre 75 y 120 µm"*, *"la distribución de tamaño de la partícula ponderado en volumen (d50) de las partículas no disminuye en más del 40% cuando durante una titulación de presión la presión de dispersión aumenta de 1 a 3 bar"*, *"la distribución del tamaño de la partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 35% de la presión de dispersión de 1 a 3 bar."* (Reivindicación 20); son resultados a alcanzar y no definen el método, ni la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las expresiones: *"medido mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)"*, *"medida mediante un instrumento de dispersión de luz estática"*, hacen referencia a los métodos de medida de los parámetros de la composición y no son considerados características técnicas esenciales. Se sugiere eliminarlos de la reivindicación,

Las reivindicaciones 20 y 21, no cumplen con el requisito de claridad porque se define por el *"grosor medio de partícula"* y *"tamaño de partícula ponderada en volumen"*; se le recuerda al solicitante que una composición debe caracterizarse por sus componentes (principios activos y excipientes) y proporciones.

La unidad de medida *"bar"* mencionada en las reivindicaciones 20 y 21 no corresponde a las establecidas por el Sistema Internacional de Unidades, por lo tanto, se solicita hacer las conversiones respectivas y expresar en Pascales (Pa) o sus submúltiplos.

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Las reivindicaciones 1 y 7 tienen por objeto un proceso, sin embargo, la secuencia de etapas técnicas esta descrita de manera general, sin reivindicar sus condiciones técnicas, las cuales definen completamente la invención. Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas.

El capítulo reivindicatorio no es conciso ya que presenta 2 reivindicaciones independientes de proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina (1 y 7). Se sugiere dejar una reivindicación independiente para dicho proceso, incluyendo en ella todas las características técnicas esenciales de la invención, junto con las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

Las definiciones de compuesto de la fórmula (I), disolvente, semillas cristalinas del compuesto, calentar, enfriar y vibrar, no son concisas ya que comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no está debidamente sustentado en la descripción porque las definiciones de T, Q, R¹, R², X, R³, R⁴, R⁵ y R⁶, Z^a son muy amplias y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad. Por citar un caso, R³ puede ser seleccionado de una lista que incluye 47 opciones, sin embargo, en el capítulo descriptivo solo se realizan pruebas con fluralaner páginas 27 a 31 de la descripción. Las reivindicaciones 20 y 21 tampoco se encuentran debidamente sustentadas. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

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

4.2. 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.

Debido a que en el capítulo descriptivo no se encuentra el desarrollo de un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina de fórmula (I), donde se disuelva con cualquier disolvente que tenga una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto derivado de isoxazolina, y cuál es el efecto técnico para todas estas alternativas; en el capítulo descriptivo, en los ejemplos 1 a 5 de las páginas 27 a 31, solamente se encuentra un proceso para preparar partículas cristalinas del compuesto derivado de isoxazolina seleccionado de Fluralaner y el solvente que se selecciona para el proceso de cristalización es el isopropanol o una mezcla de tolueno - acetato de etilo, por otro lado, es importante señalar que a lo largo del capítulo descriptivo no se encuentra evidencia de cuál es la semilla cristalina de fluralaner que se utilizó ni el procedimiento para obtenerla.

Asimismo, en el capítulo descriptivo no se encuentra sustento de una composición, porque nada en la descripción muestra el desarrollo de una composición que comprenda

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

partículas de un derivado de isoxazolina, con sus excipientes y proporciones; y cuál es la ventaja técnica frente a las composiciones ya conocidas.

El término “*distallativo*” encontrado en la página 28, no es reconocido en el campo técnico. Se sugiere verificar la traducción.

Las unidad de medida “*bar*” encontrada en las páginas 7, 8, 11, 12, 24, no corresponde a la establecida por el Sistema Internacional de Unidades, por lo tanto, se solicita hacer las conversiones respectivas. Expresar la presión en Pascales (Pa) o sus submúltiplos.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de noviembre de 2017, 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
D2	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”	1 de diciembre de 2011
D3	US2013040141	“Method for producing crystalline active ingredient particles”	14 de febrero de 2013

D2¹ divulga una forma sólida cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro5-(trifluorometil)-3-isoxazoli]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno carboxamida y métodos para su preparación (Resumen).

D3² divulga un método para producir partículas cristalinas de un ingrediente activo, donde el ingrediente activo se cristaliza a partir de una solución sobresaturada en la superficie de las partículas del ingrediente activo; las partículas de ingrediente activo extraídas comprenden un tamaño medio de partícula de 10-500 µm (Resumen).

6. 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.

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2011149749A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20111201&DB=&locale=en_EP

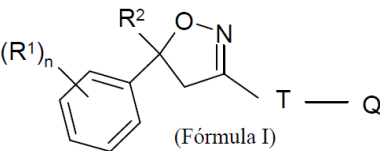
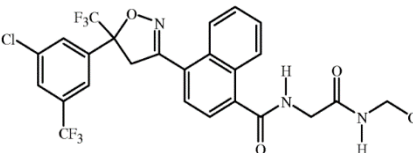
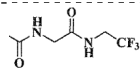
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130214&CC=US&NR=2013040141A1&KC=A1

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

6.1. 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 (NC2020/0006258 del 8 de noviembre de 2022) refiere a: “Un proceso para preparar partículas (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Proceso	Proceso (Pág. 12, Ejemplo 3)	Proceso (Párr. 0012)
Compuesto de isoxazolina  (Fórmula I)	Compuesto 1 de isoxazolina (Afoxolaner) 	Ingrediente activo
R ¹ : halógeno, entre otros	Cl, CF ₃	-----
n: 0 a 3	2	-----
R ² : C ₁ -C ₃ haloalquilo	CF ₃	-----
T: anillo de 5 a 6 miembros o biciclo	Naftilo	-----
Q: X-NR ³ R ⁴ entre otros		-----
a) Disolver el compuesto de isoxazolina en un disolvente	Disolver el compuesto 1 en metanol	Disolver progesterona en mezcla de agua/ acetona
b) Iniciar la cristalización	Iniciar la cristalización	Enfriar a 5°C
Enfriar a sobresaturación/ agregar semillas cristalinas del compuesto de isoxazolina entre otros.	Añadir cristales de siembra y dejar enfriar	
c) Eliminar una porción del lote, calentarla para disolver y devolver la solución al cristalizador	Calentar la mezcla nuevamente y dejarla enfriar	Bombear a un segundo recipiente, enfriar y retornar al primer recipiente.
Tasa de retorno es igual a la tasa de eliminación y es de 0,25 a 0,75 volúmenes de lote/hora	-----	-----
d) Enfriar	Enfriar	Enfriar

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso para obtener partículas cristalinas de un compuesto derivado de isoxazolina seleccionado de afoxolaner que comprende las etapas de disolver el compuesto en un solvente con calentamiento, enfriar, adicionar la semilla del compuesto cristalino de la forma B, volver a calentar y enfriar, El ciclo de temperatura permite que los cristales crezcan a un tamaño mayor para permitir la filtración (Pág. 12, Ej. 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso divulgado en D2, consiste en la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristalizador a una tasa de flujo determinada.

No hay evidencia de que incluir específicamente la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristalizador a una tasa de flujo determinada proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el



Oficio N° **3846** de **9 de marzo de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

objeto de D2, puesto que obtener cristales de mayor tamaño mayor tamaño aplicando ciclos de temperatura ya había sido ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 12, Ej. 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D2 con el fin de proporcionar un proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir la etapa de separar una porción del lote y retornar al cristizador, ya está divulgado en D3 que se refiere a un método para producir partículas de un ingrediente activo cristalino en el que el ingrediente activo cristaliza a partir de una solución sobresaturada en la superficie de las partículas del ingrediente activo, en el que, en un primer módulo, una suspensión de partículas de ingrediente activo en una solución sobresaturada del ingrediente activo se somete a trituración en húmedo y una parte de la suspensión de partículas se enfría en un segundo módulo y simultáneamente se expone a ultrasonidos, la suspensión de partículas del primer módulo se alimenta al segundo módulo, y la suspensión de partículas se devuelve al primer módulo después del enfriamiento y la exposición a ultrasonidos; las partículas de ingrediente activo producidas tienen un tamaño de partícula promedio d_{50} de 10-500 μm (Párr. 0012). Asimismo, es importante resaltar que es conocido por la persona del oficio versada en la materia que la aplicación de ciclos de temperatura a través de ciclos simples o múltiples son un procedimiento simple, pero efectivo, para ajustar la distribución del tamaño de los cristales (CSD) y eliminar finos. El concepto de eliminación de finos mediante calentamiento posterior y ciclos de enfriamiento es el siguiente: un aumento temporal en la temperatura provoca una disminución general en el tamaño del cristal debido a disolución, con las partículas más pequeñas desapareciendo por completo. La siguiente etapa de enfriamiento promueve la recristalización, permitiendo que los cristales restantes vuelvan a crecer a su tamaño inicial y mayores, por lo que el CSD se desplaza hacia cristales más grandes³. También es necesario tener en cuenta que ajustar la tasa de eliminación y de retorno es una variable que la persona del oficio normalmente versada en la materia podría estandarizar mediante procedimientos y optimizaciones que corresponden a las de rutina en los procedimientos de cristalización y no es posible establecer un efecto sorprendente asociado a la selección del rango reclamado.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de separar una porción del lote y retornar al cristizador de D3, junto con modificaciones rutinarias y su conocimiento general en el proceso de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6, 8 a 12, 16 y 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para la reivindicación independiente 7, puesto que dicha reivindicación también se refiere a un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I). En consecuencia, la reivindicación 7 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D2 (Pág. 12, Ejemplo de Preparación 3) y D3 (Párr. 0012).

³Besenhart, M. O. et al. (2017). Crystal engineering in continuous plug-flow crystallizers. *Crystal growth & design*, 17(12), 6432-6444. Recuperado desde : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.cgd.7b01096>



Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Las reivindicaciones dependientes 15, 16, 17 y 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 7, 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 20 (NC2020/0006258 del 8 de noviembre de 2022) refiere a: *“Una composición de partículas del compuesto de isoxazolina, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Composición	Composición (Reivindicación 2, 3)
Partículas de un compuesto de fórmula (I) fluralaner	Partículas de un Compuesto 1 de isoxazolina (Afoxolaner)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20, ya que divulga una composición que comprende una forma cristalina 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]-l-naftalenocarboxamida y un componente adicional seleccionado de tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. La composición es útil para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados (Reivindicación 2, 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 20 y la composición divulgada en D2 es incluir específicamente fluralaner.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 con el fin de proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, incluir en la composición fluralaner resulta obvio para la persona del oficio versada en la materia porque este es un compuesto de isoxazolina al igual que el afoxolaner⁴, y seleccionar fluralaner entre un número de posibilidades conocidas no brinda ningún efecto inesperado, dado que el resultado obtenido podría ser previsto por la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un compuesto de isoxazolina, seleccionado de una lista que incluye el fluralaner, en la composición de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 20. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 21 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 20, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

⁴Halos, L., et al (2015). Preference of dogs between two commercially available oral formulations of ectoparasiticide containing isoxazolines, afoxolaner or fluralaner. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 5(02), 25-29. Recuperado desde: https://www.scirp.org/html/2-2280203_53934.htm



Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2011149749	1 a 21	Nivel inventivo
D3	US2013040141	1 a 19	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante afirma que “(...) las definiciones de compuesto de la fórmula (I), disolvente, calentar, enfriar y vibrar, me permito señalar que el alcance reclamado está dentro del concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, especialmente considerando que la invención está dirigida a un proceso para preparar partículas de un compuesto específico.”

Esta Oficina se mantiene en lo referido a la falta de sustento técnico en la descripción de la generalidad reclamada. Esta Oficina no encuentra razón técnica para tratar de sustentar las múltiples posibilidades de sustitución reclamadas en el caso de los compuestos de Fórmula (I), teniendo en cuenta que en la descripción solo se presentan pruebas para el proceso de preparación de fluralaner. Esta Oficina mantiene su requerimiento en cuanto a que la materia reclamada es una generalización sin sustento en la descripción. Adicionalmente con respecto a los términos disolvente, calentar, enfriar y vibrar, aunque estos corresponden a operaciones unitarias o términos ampliamente conocidos, abarcan una extensa gama de posibilidades; sugiriendo de forma imprecisa que la protección se extiende a otras posibles variaciones, se sugiere definir las condiciones técnicas de las operaciones unitarias y restringir los componentes reclamados a aquellos que tienen un efecto técnico demostrado.

El solicitante indica que “(...) es importante resaltar que la claridad no puede analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas, la manera en que los términos son utilizados y la materia que se está reclamando a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud.”

Se aclara que el alcance de la solicitud está en la reivindicación independiente, que debe incluir todas las características técnicas esenciales que definen el alcance de la invención. También se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas sin necesidad de remitirse a la descripción.

El solicitante argumenta que “En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a una persona medianamente versada en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que el único motivo para incluir un solvente en la invención es precisamente que tenga una solubilidad del compuesto de isoxazolina dependiente de la temperatura. Específicamente, el proceso al ser dependiente de los cambios de temperatura realizados, se debe presentar un solvente que presente una solubilidad del compuesto apropiada dependiendo de todos estos cambios, u por tanto incluir en el



Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

proceso cualquier disolvente que tenga esta característica forma parte del concepto inventivo desarrollado por el inventor.”

Es oportuno aclarar que, si bien los términos objetados son conocidos por la persona normalmente versada en la materia, no son concisos, ya que englobarían un gran número de compuestos, que a su vez dan origen a un elevado número métodos de los cuales no se observa sustento en la descripción en cuanto a su efecto técnico.

El solicitante afirma que “Por otra parte, con respecto a las expresiones “uno o más” “o menos” y “superior a” presentes en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito señalar que los mismos son válidos en tanto es claro para cualquier experto en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tales expresiones son alusivas a ciertas modalidades de la invención. En el presente caso, el término “uno o más” se refiere a modalidades en las que algunos sustituyentes de la fórmula reivindicada podrían estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales Y, particularmente, un experto en la materia entendería claramente que dicha expresión hace referencia a la presencia o ausencia de radicales Y en compuestos de la Fórmula (I). Con respecto a las expresiones “o menos” y “superior a” esta hace referencia al rango superior o inferior de temperatura que pueden alcanzar los compuestos reclamados durante su proceso de producción, en donde el requisito mínimo para cumplir con la materia objeto de cada una de dichas opciones es que la temperatura sea mantenida por debajo de 0°C o por encima de 60°C, respectivamente”.

Esta Oficina reitera, que contrario a lo que afirma el solicitante las reivindicaciones no tienen sustento en la descripción, para todas las opciones de compuestos que se mencionan. Asimismo, los términos “uno o más” “o menos” y “superior a” no son términos que limiten las condiciones de las etapas, lo cual hace que se tengan sin número de posibilidades. Por otro lado, es importante mencionar que el término “o” hace opcional las etapas en el proceso y no define claramente el alcance de las mismas.

El solicitante sostiene que “Con respecto a las dimensiones deseadas de las partículas aun presentes en las nuevas Reivindicaciones 20 y 21, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que los resultados a alcanzar son aceptados si la invención también se define por sus características estructurales¹. En el presente caso, y contrario a lo señalado por el Despacho, la composición se define por sus características estructurales, al presentar un compuesto específico, fluralaner, con un tamaño de partícula específico, entre 75 y 120 μm , por lo que considero que la composición se encuentra descrita por sus características técnicas estructurales.”

Es oportuno aclarar que contrario a los que afirma el solicitante las reivindicaciones 20 y 21 no definen la composición con base en sus características estructurales, teniendo en cuenta que una reivindicación tipo composición debe definirse por sus componentes y las proporciones en las que estos se encuentran, el tamaño de partícula no es una característica esencial, al respecto la descripción de la presente solicitud menciona que: “(...) en donde las dimensiones de partícula deseadas son partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz de entre 75 y 120 μm ” (Pág. 7, Línea 3-5); por lo que el tamaño de partícula es considerado un resultado a alcanzar y no define correctamente la composición. Adicionalmente es importante resaltar que las reivindicaciones 20 y 21 no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción, y no hay evidencia del

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

desarrollo de una composición que comprenda el compuesto de fórmula (I) y sus ventajas técnicas frente a las composiciones ya conocidas.

Argumentos respecto al nivel inventivo de la solicitud

El solicitante afirma que *“En respuesta a lo señalado por el Despacho me permito recordar que la presente solicitud hace referencia proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I), en en donde cada uno de los sustituyentes que definen el compuesto encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo y además se encuentran plenamente identificados por el tipo y número de átomos que los conforman, además los pasos para su producción están definidos por un secuencia lógica de pasos, en donde los reactivos y condiciones están de igual forma plenamente identificados”*.

Contrario a los argumentos del Solicitante, se reitera que la presente solicitud carece de sustento en la descripción, toda vez que no se encuentra en la descripción el desarrollo de un proceso para cristalizar un compuesto de formula (I), un disolvente que tiene una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina y una semilla del compuesto. A lo largo de la descripción no se observa que forma cristalina de la semilla del compuesto se utiliza; el compuesto de fórmula (I) es fluralaner y el disolvente es isopropanol o una mezcla de tolueno-acetato de etilo.

El solicitante sostiene que *“Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo... D1 está dirigido al uso de compuestos de isoxazolina para controlar ectoparásitos mediante administración oral utilizando diferentes composiciones farmacéuticas y un momento de administración específico. La presente solicitud no solo difiere de D1, en los aumentos escalonados de temperatura como afirma es Despacho, sino que a lo largo de D1 no se enseña, divulga o siquiera sugiere el diámetro de las partículas o la distribución del tamaño de las partículas del compuesto de isoxazolina como ingrediente activo tendría algún efecto.”*

“(…) Particularmente, me permito llamar la atención del Despacho al Capítulo Descriptivo, particularmente al Ejemplo 2 (página 28) en donde se evidencia que las partículas reclamadas pudieron resistir la fractura bajo valoración a presión en un grado mucho mayor que otras partículas de isoxazolina. tal y como se señala a continuación: En este experimento, se monitorizó la distribución de tamaño de partículas a medida que las partículas se exponen a una presión creciente de 1 bar a 3 bar. La Figura 5 muestra que a medida que aumenta la presión, el tamaño medio de la partícula (d50) disminuye de 110 µm a 60 µm, una pérdida de alrededor del 45%. Además, la curva de distribución de tamaño de partículas se amplía y se desplaza hacia tamaños de partícula más pequeños. Esto es evidencia de que estas partículas se están rompiendo bajo el aumento de presión y es un indicativo de que las partículas eran muy delgadas. En contraste, la Figura 10 muestra la distribucion de tamano de particulas de los cristales de fluralaner producida por el proceso de la invencion. Estas particulas tienen un d50 de mayor 25 tamano que las particulas de la Figura 5. Además, en la prueba de valoracion de presion, para las particulas producidas por el proceso de la invencion, el d50 se redujo en solo el 25% aproximadamente del valor original. Esto es un indicativo del aumento de la resistencia mecánica de estas particulas. Tambien es notable el hecho de que, bajo las presiones elevadas, la distribución no se amplía de la misma manera que las partículas del proceso no optimizado que se muestra en la Figura 5. (énfasis fuera del texto)”.

Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Esta Oficina aclara que teniendo en cuenta los argumentos presentados y tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2020/0006258 del 8 de noviembre de 2022), no se empleará el documento D1 para evaluar nivel inventivo de la presente solicitud; no obstante persiste la objeción por nivel inventivo ahora con D2 y D3 como se observa en el numeral 6 del presente Oficio. D2 es el estado de la técnica más cercano e indica claramente que el ciclo de temperatura permite que los cristales crezcan a un tamaño mayor para permitir la filtración (Pág. 12, Ej. 3). D2, no menciona la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada. Mientras que, el documento D3 proporciona la característica diferencial y enseña un proceso en el que el ingrediente activo cristaliza en un primer módulo y una parte de la suspensión de partículas se pasa a un segundo módulo donde se enfría y simultáneamente se expone a ultrasonidos, luego se devuelve al primer módulo; las partículas de ingrediente activo producidas tienen un tamaño de partícula promedio d50 de 10-500 µm (Párr. 0012). Por lo tanto el proceso para preparar partículas de un compuesto de isoxazolina de esta solicitud es una alternativa que se deriva del estado de la técnica de forma evidente, no causa un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda entenderse como un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

El solicitante afirma que “Dado lo anterior, me permito afirmar que las partículas con el grosor promedio aquí reclamado tienen una mayor resiliencia mecánica que evita la formación de partículas de fragmentos más pequeños durante la manipulación y el procesamiento de dicha composición. Además como se indica en el Capítulo Descriptivo (página 8), “las composiciones inyectables que comprenden partículas de compuestos de isoxazolina con un tamaño de la partícula definido producido por el proceso de la invención muestran una biodisponibilidad deseable y una duración de eficacia, mientras que causan irritación mínima en el sitio de inyección.”

Se aclara que contrario a lo que afirma el solicitante no es posible establecer un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente solicitud y el estado de la técnica más cercano es decir D2, porque no hay pruebas que permitan evidenciar que la mayor resiliencia mecánica se deba específicamente a la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada. Las pruebas en la descripción solo se realizan bajo las condiciones actualmente reclamadas y no permiten establecer el avance con respecto al estado de la técnica. Adicionalmente D2 ya menciona que es posible obtener cristales de mayor tamaño aplicando ciclos de temperatura (Pág. 12, Ej. 3) y es del conocimiento general de las persona del oficio versada en la materia que la aplicación de ciclos de temperatura a través de ciclos simples o múltiples son un procedimiento simple, pero efectivo, para ajustar la distribución del tamaño de los cristales (CSD) y eliminar finos ⁵. Por lo que persiste la afectación por nivel inventivo con los documentos D2 y D3.

El solicitante sostiene que: “De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por si mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 habría esperado con alguna expectativa de éxito los efectos técnicos de las partículas obtenidas por el proceso reclamado.”

Se reitera que D1 es un documento pertinente para la evaluación del nivel inventivo de la solicitud porque pertenece al mismo campo técnico, pero tras la modificación del capítulo

⁵Besenhart, M. O. et al. (2017). Crystal engineering in continuous plug-flow crystallizers. *Crystal growth & design*, 17(12), 6432-6444. Recuperado desde : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.cgd.7b01096>



Oficio N° **3846** de **9 de marzo de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

reivindicatorio (Radicado N° NC2020/0006258 del 8 de noviembre de 2022), no se empleará; no obstante persiste la objeción por nivel inventivo con D2 y D3 como se observa en el numeral 6 del presente Oficio.

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° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0006258		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2018/080230		6 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica					Prioridad		Presentación		
7 de noviembre de 2017					X				
Solicitante									
INTERVET INTERNATIONAL B.V.									
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 21					
Palabras clave utilizadas				(Process or method) and (Crystal* or recrysta* or polymorph) and growth and size and temperature and (cycle*, isoxazolin*, fluralaner, isopropanol.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 261/04, A61P 33/14, A01N 43/80, A61K 31/42				
				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⁾		
SIPI	15114825	20/05/2015	-	-			A		
	NC2018/0010719	4/10/2018	-	-			A		
	NC2020/0006257	22/05/2020	-	-			A,P		
ISA/AU/EPO	WO2011149749	1/12/2011	1 a 21	(Ejemplo de Preparación 3, Reivindicación 2, 3)			Y		
	US20140121194	1/05/2014	-	-			A		
	EP2308857	13/04/2011	-	-			A		
ISA/EPO	WO2010149727	29/12/2010	-	-			A		
USPTO	WO2015091898	25/06/2015	-	-			A		
	US2013040141	14/02/2013	1 a 19	(Reivindicación 1, Párr. 0012)			Y		
Patbase	US5273989	28/12/1993	-	-			A		
	WO2007079162	12/07/2007	-	-			A		
	US2016295866	13/10/2016	-	-			A		
Orbit	US2008058389	6/03/2008	-	-			A		
	WO2009024541	26/02/2009	-	-			A		
	US2015119432	18/04/2015	-	-			A		
STNext	WO2005085216	15/09/2005	-	-			A		
	WO2010070068	24/06/2010	-	-			A		
	JP2011051977	17/03/2011	-	-			A		



Oficio N° 3846 de 9 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Derwent	US20070066617	22/03/2007	-	-	A
	WO2009003075	31/12/2008	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</i>					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(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: 24/02/2023)					

