

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que Merial, INC. presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2018/0013376, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2017/026245 del 05 de abril de 2017 titulada "PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA", la cual fue admitida a trámite asignándole el No. NC2019/0013500, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2018/0010719, la cual se beneficia de la fecha de presentación 04 de octubre de 2018 y de la fecha de prioridad invocada 06 de abril de 2016 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 887 el 28 de febrero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 17609 el 28 de octubre de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0013500 del 19 de enero de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 28 que reemplazan las originalmente presentadas. Sin embargo, dicho capítulo no puede ser aceptado, porque en atención a lo establecido por el literal a) del numeral 1.2.2.5.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia, no se realizó el pago correspondiente a la tasa por concepto de modificación. No obstante, posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2023/0000639 del 20 de enero de 2023, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 28 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2023/0000639 del 20 de enero de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

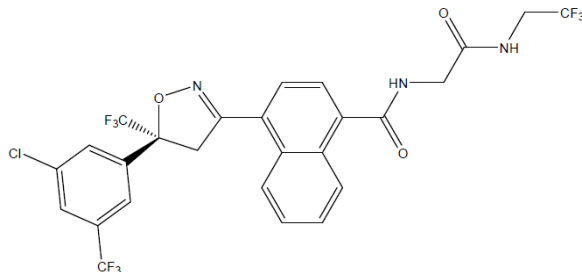


Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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

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



Determinación del estado de la técnica

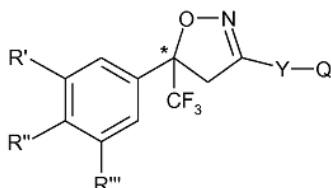
La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de abril de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011149749	"CRYSTALLINE FORM OF 4- [5 - [3 -CHLORO-5 - (TRIFLUOROMETHYL) PHENYL] -4, 5 - DIHYDRO - 5 - (TRIFLUOROMETHYL) -3 - ISOXAZOLYL] -N- [2-0X0-2- [(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).



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>

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486).

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner caracterizado porque: (...)” (Radicado N° NC2023/0000639 del 20 de enero de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner es un solvato cristalino con tolueno 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: 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.

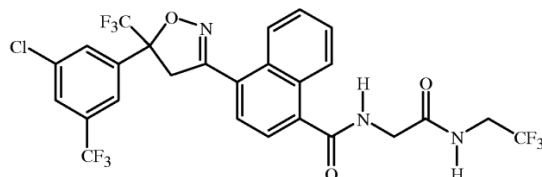
³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052116223/publication/US2015005507A1?q=US20150005507>



Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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)



1

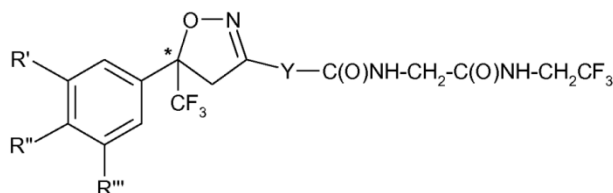
El compuesto 1 puede existir en más de una forma de cristal (es decir, polimorfo), además, la estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros S y R). Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa o formas cristalinas. La mayoría de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

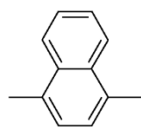
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el solvato cristalino de afoxolaner conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto cristalino alternativo?

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:



(Ia)

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).



(IIIa')

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-

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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, 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 13 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 14 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,

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

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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 15 a 18 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 14, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Así mismo, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 19 está referida a: “Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno de la Reivindicación 1 caracterizado porque dicho proceso comprende (...)” (Radicado N° NC2023/0000639 del 20 de enero de 2023).

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 19, 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 19 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).

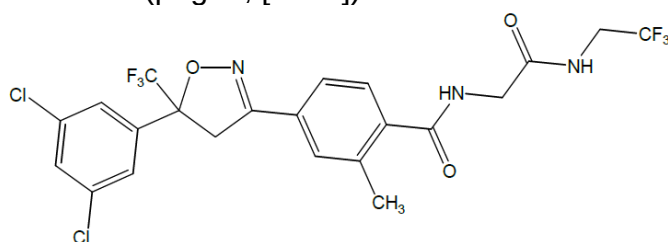
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

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 enantiomérica (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

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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 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 19. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña un proceso de recrystalización en metanol/agua (1:2) a una temperatura de 60 °C durante 3 días y luego se enfría a una temperatura 22 °C y luego se filtra (pág. 7, líneas 18 a 24).

Por su lado, 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, nitrobenzono 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 20 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 19, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que: *“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

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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."

Esta Oficina sostiene que se han tenido en cuenta todos los argumentos proporcionados por el Solicitante. Ahora bien, considerando el problema técnico relacionado con la invención y expuesto por el solicitante, esta Oficina hace hincapié en que los procesos de cristalización y recristalización usados en la obtención de polimorfos son comunes y, por lo tanto, evidentes para una persona con un nivel medio de competencia en la materia; así como también, es de conocimiento que los solvatos o hidratos suelen tener una mayor pureza. Por lo tanto, obtener un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner con alta pureza, hace parte de las variaciones de diseño de la técnica, especialmente, porque las anterioridades D1, D2 y D3 sugieren la obtención del poliformo. En este sentido, D1 es el documento más cercano porque divulga formas cristalinas de afoxolaner (pág. 8 y 9), la diferencia radica en indicar específicamente un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner, sin embargo, D2 sugiere la obtención de un solvato (S)-afoxolaner, además enseña que un enantiómero (S) se puede obtener mediante la racemización del enantiómero (S) empleado como solvente tolueno (pág. 22, líneas 23-24). Por otro lado, D3 sugiere que cualquier tipo de enantiómero (S)-compuesto A (compuestos isoxazolina) puede usarse como materia prima para cristalización o transición de fase, empleando como disolvente tolueno (pág. 2, [0047], pág. 7, [0156]).

Este Despacho reitera que, la obtención del solvato de tolueno de (S)-Afoxolaner como única forma cristalina empleando varios procedimientos de cristalización que utilizan varios sistemas de solventes, no es inventivo debido a la alta probabilidad de obtención de la forma reivindicada. Este Despacho no desconoce los métodos empleados para cristalizar el enantiómero (S)-afoxolaner, ni mucho menos cree que estos métodos son sencillos de ejecutar. Sin embargo, este tipo técnicas pueden ser posiblemente "rutinarias" para un experto en la técnica. Así como lo menciona el solicitante, en la presente invención se realizan ensayos de cristalización con diferentes sistemas de solventes y finalmente se concluye que una mayor pureza se obtiene con tolueno. Si bien esto conlleva un gran número de ensayos, de ninguna manera representa actividad inventiva, porque es obvio, que la cristalización genera productos de mayor pureza, lo que tiene que realizar la persona de oficio es una serie de ensayos para encontrar con que solvente se puede obtener la pureza más alta, y precisamente, con la sugerencia de D2 y D3 de emplear tolueno, se esperaría con una expectativa alta de éxito la obtención del solvato reclamado. No obstante, este tipo de ensayos de error-prueba no tienen nivel inventivo ni mucho menos un efecto técnico.

Respecto al documento D1 el solicitante sostiene: *"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."*



Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

*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**.”*

Esta Oficina aclara que la anterioridad D1 sugería y orientaba a una persona versada en la materia a obtener una forma cristalina de (S)-afoxolaner, D1 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 sí enseña de manera clara que el compuesto afoxolaner se cristaliza con diferentes solventes después de la síntesis, es decir, se sabía de antemano, antes de la fecha de solicitud de la patente, que el compuesto se presentaba en forma de cristales y que era necesario buscar la forma polimórfica más adecuada para adaptarla a su forma agrícolamente activa. Por otro lado, escoger uno o cualquiera de los enantiómeros ya revelados en el estado de arte y obtener cristales de los mismos, no le genera nivel inventivo a la solicitud, en primer lugar, porque un enantiómero se encuentra necesariamente presente, o forma parte intrínseca de una mezcla racémica. Si la estructura molecular de la mezcla racémica es conocida, la presencia de carbono quiral necesariamente revela la existencia de ambos enantiómeros, en segundo lugar, para una persona versada en la materia, identificar y aislar el enantiómero terapéuticamente activo resulta obvio.

El solicitante continua y argumenta que: “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**.”

Esta Oficina aclara que, cuando se revela la estructura molecular de un compuesto racémico (que posee ambos enantiómeros S y R en una relación 1:1), la existencia de sus enantiómeros y diastereoisómeros también quedan completamente revelados para una persona del oficio. En consecuencia, D1 sigue siendo el documento más cercano a la

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

invención, por cuanto, se refiere a formas cristalinas del compuesto afoxolaner. Se hace hincapié que el nivel inventivo se realiza tras la combinación de la pareja documental D1 y D2. Así las cosas, 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 empleo de tolueno, es posible obtener nuevamente el enantiómero (S), es decir, que existe afinidad entre el solvente tolueno y el enantiómero (S). Bajo estas premisas y conociendo las enseñanzas de D1 sobre las formas cristalinas del compuesto afoxolaner y adicionalmente teniendo en cuenta que entre los solventes más comunes para formar solvatos se encuentra el tolueno ⁽⁴⁾, una persona versada en la materia podría haber combinado estas enseñanzas con alta expectativa de éxito, sin que esto de ninguna manera genere nivel inventivo, pues no es posible otorgar algún efecto técnico sorprendente a la invención reclamada porque la pureza de un compuesto se alcanza entre más procesos de cristalización se hayan realizado.

Continua el Solicitante y afirma que: *“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.”*

Este Despacho aclara que, si bien la separación de enantiómeros en una mezcla racémica puede ser difícil (dado que tienen el mismo punto de ebullición, fusión y solubilidad), superar estas dificultades no equivale a demostrar actividad inventiva. Si la estructura molecular de la mezcla racémica es conocida, aún en una forma bidimensional, la presencia de carbono quiral necesariamente revela la existencia de ambos enantiómeros. De hecho, el efecto farmacológico/terapéutico de una mezcla racémica se basa, en su totalidad o en mayor parte, en el enantiómero activo, por ello, para una persona medianamente versada en la materia, identificar y aislar el enantiómero terapéuticamente activo resulta obvio. Ahora bien, considerando las anterioridades citadas, donde D1 además de divulgar claramente el compuesto (S)-afoxolaner, también indica claramente que se pueden obtener diferentes solvatos de éste, es decir, D1 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, el cual se obtiene en un proceso que emplea tolueno o mediante la racemización en donde también se emplea tolueno (pág. 25, líneas 9 a 15). Por lo tanto, 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 el 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 y que los procesos de recristalización permiten obtener compuestos de mayor pureza.

Respecto al documento D2 el solicitante sostiene: *“De conformidad con los argumentos presentados anteriormente, el documento D2 no es relevante porque no revela ni sugiere*

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

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."

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-trifluoroetil)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, esta Oficina discrepa de la afirmación del Solicitante.

Esta Oficina reitera que D2 claramente ejemplifica la preparación de un enantiómero (S) de fórmula (Ia - afoxolaner), dentro de este proceso, junto con otros reactivos, se emplea tolueno para la obtención de dicho enantiómero y la cristalización del producto se puede realizar según corresponda (pág. 28, ejemplo 4), además, se puede obtener el enantiómero (S) 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). Por lo tanto, si bien D2 no menciona explícitamente el uso de tolueno para el proceso de cristalización, sí sugiere que, empleando dicho solvente se puede obtener la forma enantiomérica (S), es decir, que existe alguna interacción entre el enantiómero (S) y tolueno. Ahora bien, conociendo de antemano que entre los solventes empleados en los procesos de obtención de solvatos se encuentra el tolueno ⁽⁴⁾ y con la sugerencia de D2, una persona de oficio hubiese empleado tolueno con una expectativa alta de éxito de obtener un solvato cristalino de S-afoxolaner, por lo cual, la formación del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, hace parte de las modificaciones rutinarias que una persona versada en la materia tendría motivación a realizar, pero ante la cual, no se observa ningún efecto técnico, especialmente porque es obvio que un proceso de cristalización o formación de solvatos genera compuestos de mayor pureza.

Respecto al documento D3 el solicitante argumenta: "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-(2,2,2-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

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

en tolueno imparta algún efecto inesperado tal como una mejora en la pureza enantiomérica del producto aislado como en la presente solicitud.”

Este Despacho le asiste razón al Solicitante porque es evidente que las estructuras de (S)-afoxolaner y (S)-fluralaner son diferentes. Sin embargo, pertenecen a la misma familia de compuestos de isoxazolina, que se emplean para el control de plagas, para exterminar endoparásitos o ectoparásitos, que se encuentran en mamíferos o aves como animales domésticos o mascotas (pág. 1, [0003]). Se aclara que D3 se emplea como documento complementario para analizar el nivel inventivo de las reivindicaciones de proceso. Se hace énfasis en que el documento complementario es aquél que, como su nombre lo indica, suple las deficiencias del estado de la técnica más cercano, por lo que no es necesario que dicho documento contenga cada una de las características de la materia que se estudia, como lo pretende hacer ver el solicitante. Así las cosas, D3 enseña claramente un método para preparar un polimorfo cristalino que se obtiene disolviendo la forma enantiomérica (S) del compuesto A (fluralaner) en un disolvente de hidrocarburo aromático, como el tolueno y luego se precipita en un cristal. Como resultado del proceso de cristalización con tolueno se detecta el pico correspondiente al isómero S y no se detecta el pico correspondiente a la forma R (pág. 2, [0047], pág. 7, [0156]). En consecuencia, D3 sirve para suplir la deficiencia de D1, al sugerir realizar la cristalización del enantiómero (S) en tolueno y así obtener el respectivo solvato.

Esta Oficina insiste que la obtención de una única forma cristalina empleando varios procedimientos de cristalización que utilizan varios sistemas de solventes, no es inventivo debido a la alta probabilidad de obtención de la forma reivindicada, además, el desarrollo de una nueva forma cristalina es un paso obvio, carente de mérito inventivo. Por otro lado, los procesos de cristalización y recristalización usados en la obtención de polimorfos son comunes y, por lo tanto, evidentes para una persona con un nivel medio de competencia en la materia.

Respecto a las combinaciones de los documentos D1, D2 y D3 el solicitante argumenta: *“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.”

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 y de D1 y D3 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 afoxolaner, si bien D1 es silencioso al momento de indicar un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner, es D2 quien da sugerencia de la obtención de un solvato (S)-afoxolaner, además de indicar que un enantiómero (S)

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

se puede obtener mediante la racemización del enantiómero (S) empleado como solvente tolueno. Por otro lado, D3 sugiere que cualquier tipo de enantiómero (S)-compuesto A puede usarse como materia prima para cristalización o transición de fase, empleando como disolvente tolueno. Estas sugerencias junto con el amplio conocimiento de que el tolueno es uno de los solventes más comunes empleados para obtener solvatos, hace que la materia reivindicada sea obvia, por otro lado, los procesos de recristalización son empleados casi en todos los casos para obtener compuestos de mayor pureza, por lo cual, no se evidencia un efecto sorprendente atribuido a dicho proceso.

Adicionalmente, se aclara que de acuerdo con lo divulgado en la memoria descriptiva, 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 hace hincapié 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.

Finalmente, en la presente invención no se encuentra un ensayo, argumento o ejemplo de una mejoría del solvato reclamado, que permita sustentar un nivel inventivo. Por el contrario, el solicitante realiza la cristalización empleando como solvente tolueno de un compuesto que se conoce plenamente en el estado del arte, pero que, por el hecho de cristalizar el solvato con tolueno con mayor pureza, no le da un efecto técnico sorprendente o inesperado. Es decir, que no existe mérito para reconocer nivel inventivo en la presente solicitud, por lo tanto, el razonamiento del solicitante es erróneo y el texto de las anterioridades citadas sí son de ayuda para la obtención del polimorfo reivindicado.

El solicitante manifiesta que: *“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.”*

Esta Superintendencia advierte, que en lo referente a la solicitud voluntaria de un cuarto estudio de patentabilidad, el mismo no resulta procedente, como quiera que no se han presentado nuevos documentos ni elementos de juicio que ameriten realizar el estudio solicitado ni que en suma desvirtúen las objeciones a la patentabilidad de su solicitud conforme lo expuesto en el Oficio No.17609 del 28 de octubre de 2022, ni tampoco se realizó el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad, además de que es posible seguir empleando los documentos citados en el Oficio No.17609, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0013500 el 24 de mayo de 2022, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: **“SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO”**

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio (E),

Resolución N° 16610

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

***“SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y
COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a MERIAL, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio (E), el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de marzo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.03.31
17:01:27 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.