

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31 del artículo 3 del Decreto 092 de 2022, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante Resolución N° 16610 de 31 de marzo de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: ‘SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO’, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la invención no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que, mediante escrito radicado en esta Entidad el 12 de mayo de 2023 con el N° NC2023/0006130, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad MERIAL, INC., por conducto de apoderado, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

En primer lugar, la sociedad recurrente manifiesta que *“a pesar de los argumentos y modificaciones presentados en mi respuesta del 19 de enero de 2023, al tercer requerimiento de fondo realizado a la solicitud de la referencia, su Despacho sostiene sus objeciones con respecto a una supuesta falta de nivel inventivo.”* Luego, hace un recuento de los motivos expuestos por esta Superintendencia para objetar la patentabilidad de su solicitud y manifiesta su inconformidad de acuerdo con lo siguiente:

En cuanto a la supuesta falta de nivel inventivo

Insiste que se encuentra *“totalmente en desacuerdo con la opinión del Examinador y deseo reiterar y adicionar los siguientes argumentos, los cuales demuestran que la presente solicitud resulta inventiva sobre los documentos D1, D2 y D3, de forma individual o en combinación”*.

Sobre el documento WO 2011/149749 (D1), la sociedad recurrente señala que *“el documento D1 NO revela el (S)-afoxolaner en absoluto, y mucho menos un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B descrito en D1 es diferente al de la difracción de rayos X en polvo del solvato cristalino con tolueno de (S)-afoxolaner, mencionado en las reivindicaciones, porque es una forma sólida **distinta de un enantiómero puro**. (...). La persona medianamente versada en la materia puede determinar con facilidad que el compuesto racémico afoxolaner **NO puede formar el mismo solvato cristalino con tolueno que el (S)- afoxolaner**. Esto queda claramente demostrado por la presente solicitud en el párrafo que une las páginas 122 y*

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

123, en donde se describe que el (S)-afoxolaner forma un solvato cristalino con tolueno mientras que el afoxolaner racémico **no lo hace.**"

Anota que "el Examinador afirma que el Compuesto 1 de D1 (afoxolaner) existe en más de una forma cristalina y que el Compuesto 1 está compuesto por dos enantiómeros diferentes. Sin embargo, debido a que el Compuesto 1 NO es (S)-afoxolaner, la descripción en D1 sobre la tendencia del Compuesto racémico 1 a existir en ciertas formas sólidas resulta irrelevante en cuanto a la tendencia del (S)-afoxolaner para formar un solvato de tolueno cristalino. Como se indicó anteriormente, mientras que el (S)-afoxolaner forma un solvato de tolueno cristalino, el compuesto racémico 1 NO forma el mismo solvato cristalino, aunque esté compuesto por cantidades iguales de enantiómeros (S) y (R)." -Negrilla y subraya del texto original-

En cuanto al efecto técnico, dice la recurrente que "el Examinador afirma que no hay evidencia respecto a que especificar el patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner y a que se forme un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente a lo descrito en D1."

Agrega que "al hacer esta declaración, el Examinador ignora por completo la ventaja inesperada demostrada en la Descripción, la cual se destacó en las respuestas presentadas a los oficios de fondo emitidos para esta solicitud y mediante las cuales se demuestra que la formación de un solvato con tolueno de (S)-afoxolaner mediante la cristalización del compuesto a partir de tolueno permite la preparación de (S)-afoxolaner con una pureza quiral significativamente mayor (por ejemplo, pureza enantiomérica), que no sería posible con otros disolventes. Según se ha resaltado anteriormente, el efecto técnico especial del solvato con tolueno (S)-afoxolaner se ilustra claramente en el Ejemplo 10, el cual demuestra que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner que cristalizó a partir de tolueno fue de 99,0: 1,0, mientras que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cristalizado a partir de etanol/ciclohexano fue de 95,0 : 5,0. La mejora en la proporción del enantiómero (S) al enantiómero (R) simplemente cristalizando a partir de un disolvente aquiral es sorprendente e inesperada." -Negrilla y subraya del texto original-

En cuanto a la separación de los enantiómeros, la recurrente argumenta que "es bien sabido en la técnica que los enantiómeros, los cuales son imágenes especulares entre sí y tienen propiedades físicas idénticas, solo pueden separarse normalmente cuando interactúan con otros sistemas quirales. Este principio se confirma en el extracto adjunto del Capítulo 19.3 del libro de texto "Principios básicos de química orgánica" de John D. Roberts y Marjorie C. Caserio, que se anexa nuevamente como prueba. (...) Según se señaló anteriormente, el tolueno NO es un compuesto quiral. Por lo tanto, el enriquecimiento de la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner mediante la formación de un solvato cristalino con tolueno de (S)-afoxolaner es claramente un efecto sorprendente e inesperado. (...) los comentarios del Examinador de que los solvatos o hidratos suelen tener una mayor pureza son infundados y carecen de sustento técnico. (...) los comentarios del Examinador respecto a que es obvio que la cristalización genera productos de mayor pureza demuestran el no entendimiento de la invención y del efecto técnico demostrado (...) lo que la presente invención ha demostrado es que la cristalización a partir de tolueno para formar un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner proporciona un aumento inesperado en la pureza quiral. Estos son dos temas diferentes. La pureza química se refiere a la pureza de un compuesto específico relativo a otros compuestos e impurezas distintos, mientras que la pureza quiral se refiere a la proporción de un enantiómero sobre el otro enantiómero. Los argumentos allegados al Examinador

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

*NO están relacionados con una pureza química mejorada sino con la sorprendente mejora de la **pureza quiral** obtenida por el solvato cristalino con tolueno de la presente solicitud.* -Negrilla y subraya del texto original-.

Sobre las pruebas técnicas, la sociedad recurrente señala que “al estudiarse el Ejemplo 10 que comienza en la página 202 de la Descripción, se establece que la pureza quiral de (S)-afoxolaner se mide por la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner mediante HPLC quiral. En este ejemplo, la cristalización en tolueno dio como resultado una mayor **pureza quiral** de (S)-afoxolaner en comparación con la cristalización en etanol/ciclohexano. La **pureza quiral** fue de 99,0 a 1,0, (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner cuando se cristalizó en tolueno en comparación con 95,0 a 5,0, (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner, cuando se cristalizó en etanol/ciclohexano. La mejora en la pureza quiral al cristalizar a partir de un solvente no quiral **es lo que resulta sorprendente e inesperado**, como lo confirma el libro de texto ‘Principios básicos de química orgánica’, mencionado anteriormente. El efecto sorprendente e inesperado del solvato cristalino con tolueno de (S)-afoxolaner al permitir una mayor **pureza quiral** de (S)-afoxolaner, demuestra la actividad inventiva de las reivindicaciones. Este efecto no se describe ni sugiere en D1.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Sobre el documento WO 2014/090918 (D2), la sociedad recurrente manifiesta que “no resulta relevante para el examen de la presente solicitud, toda vez que 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 a partir de los compuestos en los enantiómeros (S) y (R) y luego transformando el enantiómero (S) aislado en el producto deseado por otras reacciones sintéticas.”

Anota que “el Ejemplo 4 en la página 28 de D2 que es citado por el Examinador se refiere a la conversión del ácido carboxílico tiofeno de fórmula (II*) mostrado en la página 27 en la amida resultante. Dicho ejemplo NO se relaciona en absoluto con la síntesis de (S)-afoxolaner y NO describe NI sugiere un solvato cristalino de (S)-afoxolaner. De hecho, todos los ejemplos de D2 están dirigidos a un compuesto de isoxazolina estructuralmente 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 totalmente diferente y no hubiese sido considerado por una persona medianamente versada en la materia al momento de resolver el problema técnico de la presente solicitud.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Acerca del documento WO US20150005507 (D3), la recurrente refiere que “está dirigido a una invención diferente: formas sólidas de (S)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino) etil] benzamida, que tiene el nombre común (S)-fluralaner. Según señala el mismo Examinador, 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 de afoxolaner.”

Además, indica que “D3 no indica ni sugiere que la cristalización de dicho fluralaner a partir de tolueno produzca un solvato con tolueno. D3 solo establece que el fluralaner puede cristalizarse a partir de tolueno. Además, D3 no describe ni sugiere que la cristalización de fluralaner a partir de tolueno imparta algún efecto inesperado, tal como

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

una mejora en la pureza enantiomérica del producto aislado, como sí sucede en la presente solicitud.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Concesiones extranjeras

Por último, argumenta que *“aunque se reconoce la autonomía que tienen todas las oficinas de patentes, se considera relevante mencionar que se han otorgado patentes equivalentes en muchas otras jurisdicciones, incluida la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU. (USPTO), la cual otorgó una patente (ver copia de publicación anexa No. 10, 750,744 B2), que protege el solvato cristalino con tolueno mencionado en las reivindicaciones de la presente solicitud. Adicionalmente, el informe de búsqueda europeo para las reivindicaciones tramitadas junto con la correspondiente solicitud de patente europea No. 21190677.1, las cuales corresponden sustancialmente a las reivindicaciones de la presente solicitud, solo identificó dos referencias tipo “A” (solo relevantes para los antecedentes tecnológicos). El dictamen de búsqueda europeo correspondiente reconoció la novedad y la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-33. Para mejor referencia, se adjunta igualmente copia de este examen.”*

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán *“(…) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”*.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud divisional de la solicitud inicial NC2018/0010719 y tramitada con el radicado bajo el N° NC2019/0013500 del 28 de noviembre del 2019, la cual fue requerida en tres oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 2881 del 7 de marzo de 2022, N° 10209 del 30 de junio de 2022 y N° 17609 del 27 de octubre de 2022.

En el primer requerimiento de fondo, la Dirección de Nuevas Creaciones objetó el título de la solicitud, la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones -al incluir materia presente en la solicitud inicial NC2018/0010719, al no incluir las totalidades de las características esenciales en la reivindicación independiente, al hacer referencia a las figuras de la descripción, al incluir expresiones no limitativas e imprecisas, al presentar reivindicaciones con un mismo alcance, al pretender caracterizar un producto por las características de su procedimiento de elaboración, al reclamar el uso del compuesto, y al no estar sustentadas las composiciones reclamadas-. Además, se indicó que la totalidad de la materia reclamada en la categoría inventiva de producto (reivindicaciones 1 a 23) del capítulo reivindicatorio presentado el 11 de diciembre de 2018 mediante escrito radicado bajo N° NC2018/0013376 era obvia a la luz de las enseñanzas en conjunto de los documentos WO2011149749 -D1- y WO2014090918 -D2-. En atención al Oficio N° 2881, el 25 de mayo de 2022 la solicitante presentó aclaraciones y allegó un pliego reivindicatorio conformado por 31 reclamaciones.

Posterior a ello, la Dirección de Nuevas Creaciones emitió el segundo requerimiento reiterando las objeciones al título de la solicitud y a la claridad de las reivindicaciones -a presentar las tablas con mutilaciones, al incluir expresiones imprecisas, y al no incluir las proporciones entre el (S)-afoxolaner y el tolueno-. Adicional a ello, formuló una objeción a la suficiencia descriptiva -al no presentar evidencia técnica que demuestre las

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

eventuales ventajas técnicas de obtener un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno y su composición plaguicida o antiparasitaria-. De igual forma, se objetó el requisito de nivel inventivo de la totalidad del pliego reivindicatorio respecto de las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D2. Como respuesta al Oficio N° 10209, el día 21 de septiembre de 2022 la sociedad recurrente presentó aclaraciones y allegó un pliego reivindicatorio para la solicitud, conformado por 31 reivindicaciones.

Acto seguido, la Dirección a través del tercer requerimiento, con Oficio N° 17609, comunicó que las reivindicaciones no eran claras, porque la expresión “**o más**” era imprecisa y por incluir algunas figuras en esta. Se reiteró la objeción por suficiencia descriptiva, dado que no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486. Por otra parte, se objetó el requisito de nivel inventivo de las reivindicaciones de producto (1 a 21) respecto de los documentos D1 y D2, y las reivindicaciones de procedimiento (22 a 31) respecto de la pareja documental D1 y US20150005507 -D3-. El 19 de enero de 2023, la solicitante presentó un pliego reivindicatorio y argumentos en favor de la claridad, suficiencia descriptiva y el nivel inventivo de la materia reclamada; además, el día siguiente mediante escrito radicado bajo N° NC2023/0000639 allegó el pliego reivindicatorio definitivo para la solicitud.

Sin embargo, la Superintendencia consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la norma comunitaria.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...).

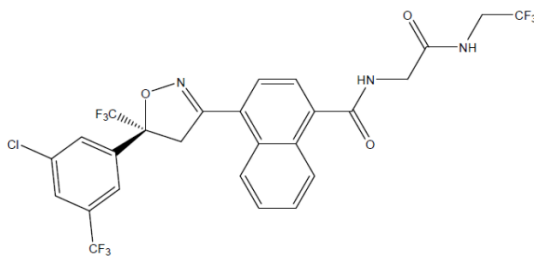
Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Objeto de la invención

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:

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

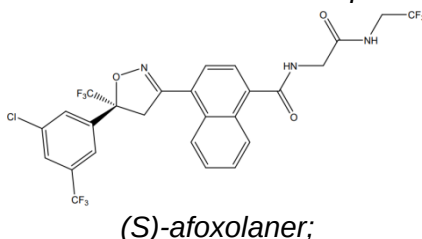


La materia reclamada objeto de análisis

En primer lugar, se advierte que el pliego reivindicatorio en estudio corresponde al presentado mediante escrito radicado bajo el N° NC2023/0000639 del 20 de enero de 2023, el cual está conformado por veintiocho (28) reivindicaciones en las categorías inventivas de producto y de procedimiento, por lo que se ajusta a lo prevista en el artículo 14 de la Decisión 486 en lo relacionado con la materia sobre la cual se puede solicitar protección a través del privilegio de patente.

En lo relacionado con la categoría inventiva de producto, la única reivindicación independiente (1) reclama:

“ Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner caracterizado porque dicho solvato cristalino de (S)-afoxolaner es un solvato cristalino con tolueno que tiene la fórmula:



y un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

Ángulo 2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746

± 0,2 2-theta, según se determina con un difractómetro usando radiación Cu-Kα”

En donde, las reivindicaciones dependientes 2 a 18 corresponde a modalidades preferida del solvato cristalino reclamado en la reivindicación independiente 1.

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

Ahora bien, respecto a la única reivindicación independiente de la categoría inventiva de procedimiento (19) esta hace referencia a:

“Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno de la Reivindicación 1 caracterizado porque dicho proceso comprende cristalizar el (S)- afoxolaner desde tolueno, o cristalizar el (S)-afoxolaner a partir de una combinación de tolueno y un segundo solvente”.

Y, las restantes reclamaciones dependientes 20 a 28 precisan etapas técnicas del procedimiento reclamado en la reivindicación independiente 20.

Resultado del análisis de nivel inventivo

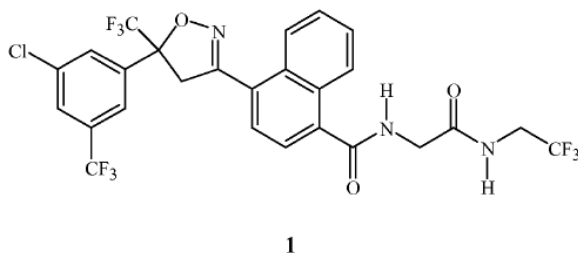
Respecto a lo argumentado por la recurrente sobre este particular, en primer lugar, es importante aclarar que de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Ahora bien, en el presente caso se observa que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características técnicas similares; en consecuencia, no cumple con lo establecido en el mencionado artículo 18.

En efecto, verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2011149749 -D1-, WO2014090918 -D2-, y US20150005507 -D3- pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 6 de abril de 2016.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

El documento D1 refiere una serie de formas sólidas de afoxolaner (Compuesto 1). Más particularmente, se dirige a un polimorfo cristalino de Compuesto 1 (denominado Forma B) caracterizado por un modelo de difracción por 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 (Sumario de la invención), en donde, el Compuesto 1 presenta la siguiente estructura química:



Adicional a ello, dicho antecedente señala que:

“...el Compuesto 1 puede existir en una o más de una forma cristalina (es decir, polimorfo). Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo de Compuesto 1 puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, carácter adecuado para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos

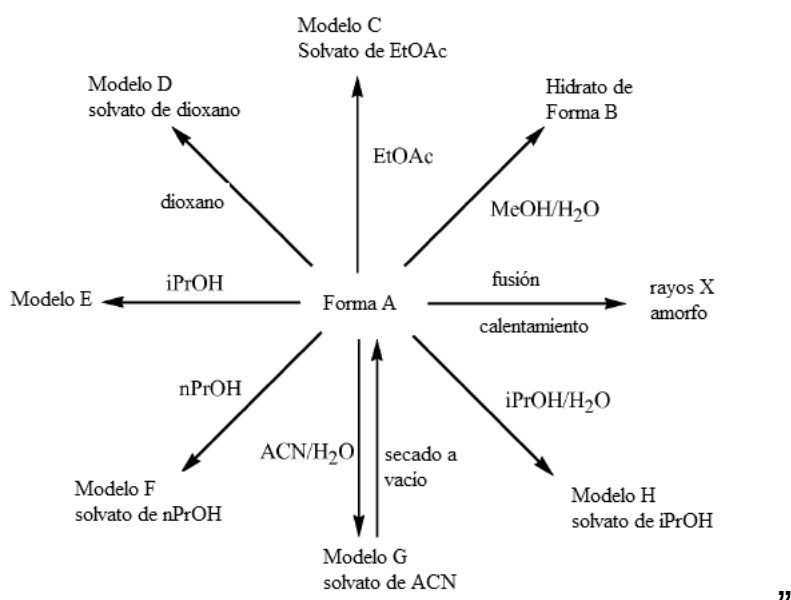
Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

del mismo Compuesto 1. Las diferencias con respecto a la estabilidad química, capacidad de filtración, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y capacidad de flujo pueden tener un efecto significativo sobre el desarrollo de los métodos de producción y formulaciones y la calidad y eficacia de los agentes para el tratamiento de plantas.

La estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros). La presente invención abarca una mezcla racémica de Compuesto 1 que comprende cantidades iguales de los dos enantiómeros posibles

Con relación a la generación de formas cristalinas, el antecedente hace referencia a que "...realizó una diversidad de procedimientos experimentales para explorar el perfil del sólido cristalino para el Compuesto 1. Fueron generados sólidos cristalinos con ocho modelos únicos de difracción de polvos por rayos X (XRPD) así como material amorfo por rayos X. Los modelos de XRPD para los diversos sólidos se muestran en la Figura 1. La mayor parte de los sólidos son solvatos o hidratos. Los sólidos que se conoce que están compuestos por una fase única son denominados "Forma X" y los sólidos marcados como "Modelo X" pueden representar una mezcla de formas sólidas. Se identificaron dos polimorfos (Forma A y Forma B). Los experimentos de perfiles de sólidos cristalinos pueden ser resumidos como se muestra en el Esquema 1.



Finalmente, respecto del procedimiento de elaboración de la forma cristalina B indica:

"La recristalización lenta de la Forma A en metanol/agua proporcionó un primer cultivo purificado de cristales de Forma B como se describe en el Ejemplo 1 de Preparación. La Forma B de polimorfo se produjo también poniendo en suspensión Forma A de polimorfo en metanol/agua (1:2) a 60 °C durante 3 días y enfriando seguidamente a 22°C y una filtración. La preparación a gran escala eficaz de Forma B es facilitada mediante la adición de los cristales simientes de Forma B previamente preparados a una solución de Compuesto 1 en metanol/agua para provocar que el producto cristalice en Forma B de polimorfo

(...) La Forma B de polimorfo es la forma sólida más estable en mezclas de disolvente orgánico/agua, especialmente en metanol/agua." (Ejemplos 2 y 3 de Preparación).

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

- Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia consiste en que la solicitud reivindica un solvato tolueno del enantiómero (S) de afoxolaner cristalino mientras que la Forma B del polimorfo del documento D1 correspondería en un solvato cristalino metanol/agua del racemato de afoxolaner.

- Efecto técnico asociado a la diferencia

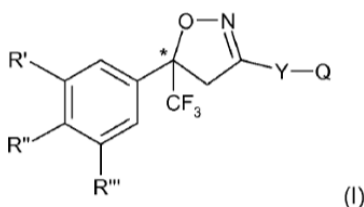
Respecto del efecto técnico asociable a las diferencias técnicas reconocidas esta instancia concluye que consiste en obtener un sólido cristalino enriquecido en **al menos 99,0% del enantiómero (S)-afoxolaner** (Ejemplo 10 Mejora de la pureza quiral del (S)-afoxolaner por cristalización desde tolueno - tolueno vs etanol/ciclohexano-).

En virtud de lo expuesto, el problema técnico objetivo de la solicitud se puede replantear en: ¿Cómo obtener un sólido cristalino enriquecido en al menos 99,0% del enantiómero (S)-afoxolaner a partir del racemato de afoxolaner revelado en el documento D1?

- Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Documentos D1 y D2

Ahora bien, dado que el documento complementario WO2014090918 -D2- refiere un procedimiento para la fabricación de un enantiómero, preferiblemente **el enantiómero S**, de un compuesto de fórmula (I)



En donde el compuesto de formula (I) incluye dentro de su alcance el enantiómero (S) de afoxolaner.

El antecedente revela que el procedimiento de elaboración enantiómero (S) del compuesto de fórmula (I) incluye la etapa de racemizar el enantiómero no deseado, preferiblemente el enantiómero R, utilizando un medio de reacción que comprende una base y un disolvente orgánico aprótico a una temperatura de 30°C a 150°C. Adicional a ello, indica que esta purificación comprende de la separación de enantiómeros de ácido carboxílico de isoxazolina tiofeno racémico de fórmula (II), la recogida del enantiómero S (Ejemplo 2) -a partir acidificación con HCl de la sal de ácido carboxílico de (S)-isoxazolina tiofeno y una extracción con tolueno a 60°C, con la posterior destilación a vacío del solvente- (Ejemplo 4), obteniendo una **pureza quiral** de al menos el **98% del enantiómero (S)** (Ver ejemplo 2).

De donde, este Despacho advierte que el procedimiento para **la obtención de sólido enriquecido en el enantiómero (S) de afoxolaner**, a partir del racemato utilizado un

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

solvente aromático aprótico, se encuentra anticipado por las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D2.

Documentos D1 y D3

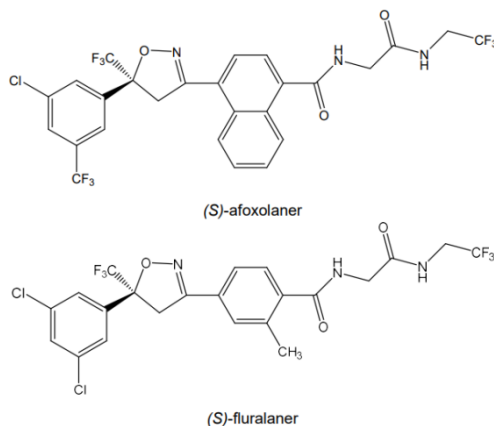
Respecto de las enseñanzas del documento complementario US20150005507 -D3- este Despacho encuentra que el antecedente revela un procedimiento para la elaboración de un cristal de (S)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]benzamida, cuyo nombre común es **(S)-fluralaner** (Párr. [0001]). El compuesto A es una sustancia ópticamente activa debido al carbono asimétrico en la posición 5 del anillo isoxazolona -de manera idéntica a la materia reclamada- (Párr. [0044]). Respecto al procedimiento de elaboración en el ejemplo 1 revela que “se añadieron 20 µL de tolueno a 50 mg del (S)-Compuesto A (amorfo de 98% ee), que se obtuvo según el método del Ejemplo de Referencia, a 20°C, y se confirmó que el (S)-Compuesto A se disolvió completamente en tolueno. Después de eso, la solución se dejó reposar en un sistema abierto durante varias horas y se confirmó la precipitación de un cristal en forma de aguja. Se continuó el crecimiento de cristales a 20°C y una semana más tarde se obtuvo una cantidad cuantitativa de cristales en forma de aguja”, y el procedimiento de referencia descrito para la elaboración (S)-Compuesto A en el documento citado por referencia JP 2011-051977 consiste en un método para producir una sustancia ópticamente activa del ácido 4-(4,5-dihidroisoxazol-3-il)benzoico por medio de sal de diastereoisómero del compuesto.

De donde, este Despacho advierte que el procedimiento para la obtención de sólido enriquecido en el enantiómero (S) de afoxolaner, a partir del racemato utilizado un solvente aromático aprótico, se encuentra anticipado por las enseñanzas en conjunto de los documentos D1 y D3.

La similitud entre los procedimientos de elaboración de las formas cristalinas

Sobre este particular, esta Superintendencia encuentra que el procedimiento para la elaboración de un sólido cristalino enriquecido en al menos 99,0% del enantiómero (S)-afoxolaner fue divulgado en la solicitud, a través de los siguientes apartes descriptivos específicos, así:

- ✓ “la invención provee procesos para la preparación de los siguientes compuestos enriquecidos en el enantiómero (S) usando un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



“(Descripción, Pág. 10 y 11).

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

- ✓ “los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S), que se preparan usando el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIa), se purifican y se enriquecen adicionalmente en el enantiómero (S) por cristalización usando un solvente aromático incluyendo, pero de manera no taxativa, a: tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno.” (Descripción, Pág. 12).
- ✓ “En otra forma de realización, la invención provee una forma de solvato cristalino con tolueno de (S)-afoxolaner preparado por cristalización del compuesto desde tolueno o una mezcla de solventes que contiene tolueno. También se prevé el uso de otros solvatos del enantiómero (S) de los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) de la invención con solventes aromáticos tales como etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno” (Descripción; Pág. 12).
- ✓ Como se expuso anteriormente, la cristalización del enantiómero (S) de afoxolaner desde una mezcla de los enantiómeros (S) y (R) de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S) que se obtuvo de la reacción del compuesto (IIA-1) con hidroxilamina en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1) da como resultado una sorprendente purificación del producto y el enriquecimiento del enantiómero que se desea (S) (Descripción; Págs. 148 y 149, y ejemplo 6).
- ✓ “Cristalización del solvato con tolueno
 1. Después del paso de extracción/lavado, se separa el diclorometano por destilación al vacío hasta aproximadamente 1-2 volúmenes y se agrega tolueno (aproximadamente 5-10 volúmenes).
 2. Se ajusta el volumen continuando con la destilación al vacío y/o por agregado de de más tolueno hasta aproximadamente 5-6 volúmenes. La mezcla se continúa destilando mientras se mantiene el volumen para eliminar por completo el diclorometano que sirve como solvente de la reacción.
 3. Luego se enfría la mezcla hasta aproximadamente 10° C y se siembra con afoxolaner (compuesto racémico) y se agita a la misma temperatura durante por lo menos 2 horas;
 4. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 55-65° C, se deja en reposo durante por lo menos 17 horas y luego se separa el sólido por filtración. El sólido filtrado se lava con tolueno;
 5. El filtrado y el lavado combinados se llevan a un volumen de aproximadamente 5-6 volúmenes por destilación al vacío y/o agregado de tolueno;
 6. La mezcla que se obtiene como resultado se enfría hasta aproximadamente 10° C y se deja en reposo durante por lo menos 5 horas y luego se filtra. La torta se lava con tolueno.
 7. La torta se seca a 50° C al vacío para obtener un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno que contiene entre aproximadamente 6% y 8% de tolueno” (Ejemplo 8: Proceso alternativo para preparar (S)-afoxolaner).

De donde es posible afirmar que el (S)-afoxolaner solvato tolueno reclamado corresponde a la caracterización mediante difracción de rayos X del producto obtenido en el procedimiento de purificación en tolueno del enantiómero (S)-afoxolaner revelado en el

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

documento D2, lo anterior, al solaparse la totalidad de las etapas técnicas de la elaboración presentadas en la solicitud con las del antecedente. Por lo tanto, esta característica correspondería a una divulgación implícita del antecedente D2 cuando este hace referencia explícita en el procedimiento de obtención de las formas cristalinas del ácido de isoxazolina tiofeno en tolueno a que *“la mezcla de reacción se agita durante 5 horas más y luego se extrae con ácido clorhídrico al 4 %, carbonato ácido de sodio al 8 % y agua. A continuación, se elimina la mayor parte de la capa orgánica al vacío y se añaden 50 kg de tolueno. La mezcla de reacción se mantiene a 40°C y se añaden lentamente 290 kg de heptano para precipitar el producto. La suspensión obtenida se enfría por debajo de 5°C, y el producto bruto se aísla por filtración y se lava con 25 kg de heptano. La cristalización del producto se puede realizar según corresponda”* (Ejemplo 4; Preparación de un enantiómero (S) de fórmula (I) a partir de una sal de ácido carboxílico de (S)-isoxazolina tiofeno).

Acerca de las concesiones foráneas

De la revisión de los documentos de patente presentados por la sociedad recurrente, se advierte que, efectivamente, las concesiones extranjeras citadas existen, sin embargo, al ser un privilegio otorgado en cada país, prevalece la independencia de las Oficinas de Patentes en cuanto al estudio de sus solicitudes, razón por la cual las concesiones extranjeras nombradas por el solicitante no son vinculantes para el estudio de la materia denegada.

Lo anterior se debe a que el valor de la patente está circunscrito al territorio en que fue otorgada, toda vez que su concesión está sometida a las condiciones y formalidades que para el otorgamiento y ejercicio de los derechos están contenidas en las normas internas correspondientes.

Finalmente, cabe recordar que en materia de patentes la concesión automática no está aún reconocida dentro de los Regímenes de Propiedad Industrial que actualmente operan, pues debe corresponder a la oficina nacional competente de cada país analizar con base en su legislación interna la viabilidad de conceder una patente, como en efecto se hizo en este caso en particular, según lo evidencia el trámite aquí surtido, encontrando durante el examen documentos relevantes que afectan gravemente la patentabilidad de la solicitud bajo revisión.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 16610 de 31 de marzo de 2023, por medio de la cual se denegó patente de invención a la creación titulada: “SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER CON TOLUENO Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad MERIAL, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

Resolución N° 58831

Ref. Expediente N° NC2019/0013500

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 28 de septiembre de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.09.28
17:02:26 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.