

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

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: 7/11/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/582,381
21/12/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/608,904.

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 27 de julio de 2023 bajo el número 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 27 de julio de 2023 bajo el número NC2020/0006258.

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:

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

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Esta oficina informa que, los términos "*uno o más*" (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: "*dimensiones deseadas*" (Reivindicaciones 1, 7) es imprecisa, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirla 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 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 porque incluye dos reivindicaciones independientes de una misma categoría 1 y 7. Se le sugiere al solicitante que defina una reivindicación independiente de producto y una de proceso y presente las dependencias necesarias.

Las definiciones del 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.

Se la aclara al solicitante que un método debe ser caracterizado por medio de sus etapas específicamente definidas y las condiciones de ejecución de dichas etapas, en ese sentido cada etapa de proceso deberá estar definida por sus condiciones de ejecución y no mediante frases explicativa como:

para crear un lote de solución de compuesto de isoxazolina
para disolver completamente las partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente
para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas

Se reitera además que la frase "*un disolvente que tenga una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina*" no define el disolvente. Se hace necesario definirlo mediante su nombre y no mediante propiedades o comportamientos de este. Sírvasse corregir.

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 todas ellas 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 (Pág. 27 a 31). La reivindicación 20 tampoco se encuentra debidamente sustentada. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Se aclara adicionalmente que una composición debe ser caracterizada por medio de sus componentes específicamente definidos y las proporciones de combinación de ellos, por lo cual, la composición de la reivindicación 20 no es clara porque no define sus componentes, sólo hace referencia a un único componente, asimismo se considera que dicha reivindicación no se encuentra enteramente sustentada en la descripción, porque allí no hay información técnica que muestre el desarrollo de una composición. No obstante, se le recomienda al solicitante relacionar de forma directa el proceso y el producto incluyendo una dependencia de este último al proceso, por ejemplo, “Una composición de partículas del compuesto de isoxazolina, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner que comprende partículas obtenidas mediante el método de la reivindicación 1...”

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. En particular con el literal e):

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

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, el capítulo descriptivo no divulgó la invención de manera suficientemente clara y completa para poder obtener una composición tal como se reivindica. Nada en la descripción muestra el desarrollo de una composición que comprenda partículas de Fluralaner, con sus excipientes y proporciones; y cuál es la ventaja técnica frente a las composiciones ya conocidas.

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:

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

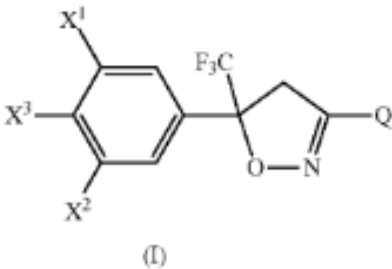
Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2011149749	“Crystalline form of 4- [5 - [3 -chloro-5-(trifluoromethyl) phenyl] -4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazoly] -n-[2-oxo-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
D4	US2014121194	“Method for administering agent for controlling ectoparasite to dog”	01 de mayo de 2014

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).

D4³ divulga un método para controlar un ectoparásito animal que tiene excelentes efectos de control. El método para controlar un ectoparásito de perros comprende administrar por vía oral un agente controlador de ectoparásitos que comprende como ingrediente activo un compuesto de isoxazolina representado por la fórmula (I) (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.

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 27 de julio de 2023) refiere a: “Un proceso para preparar partículas (...)”. A

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

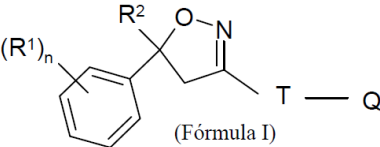
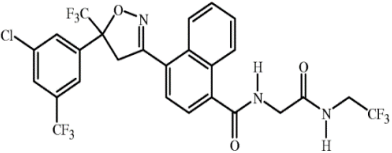
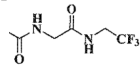
³https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20140501&CC=US&NR=2014121194A1&KC=A1



Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

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		-----
X: CH ₂ , CH(CH ₃), CH(CN), CO, CS	C=O	
R ³ : hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo,	Hidrógeno	
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 donde el volumen del lote es el volumen de la solución de compuesto de isoxazolina creada en el paso a)	-----	-----
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



Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que obtener cristales de mayor tamaño aplicando ciclos de temperatura 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 en un proceso de cristalización de un compuesto activo, 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 la 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 d50 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 es 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 grandes⁴. 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, 14, 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).

⁴Besenhard, 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° 12630 de 19 de julio de 2024

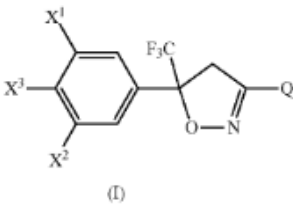
Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Las reivindicaciones dependientes 13, 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 27 de julio de 2023) 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	D4	D3
Composición	Composición (Párr. 0095)	Composición (Párr. 0045)
Partículas de un compuesto de fórmula (I) fluralaner	Partículas de un Compuesto 1 de fluralaner (Pág. 5, Tabla 3)	Compuesto activo (Párr. 0015)
Grosor medio de partícula superior a 10 µm	Tamaño de partícula 23 µm (Párr. 0096)	Diámetro 50 µm (Párr. 0026)
Distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) es entre 75 y 120 µm.	-----	Tamaño de partícula promedio d50 de 20-200 µm (Párr. 0025)

D4 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 un compuesto de isoxazolina (1) con (diámetro de partícula 23 µm) el listado de compuestos de isoxazolina (I) incluye fluralaner (Pág. 5, Tabla3). Las composiciones que comprenden los compuestos de isoxazolina (I) tienen efectos excelentes para controlar un ectoparásito de perros (Párr. 0102)



La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 20 y la composición divulgada en D2 es que la distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) está entre 75 y 120 µm.

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 D4 con el fin de proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, incluir partículas con una distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) está entre 75 y 120 µm en composiciones farmacéuticas, ya está divulgado en D3 que se refiere a una composición farmacéutica que comprende partículas cristalinas de ingrediente activo (Párr. 0045), con un tamaño de partícula promedio d50 de 20-200 µm (Párr. 0025). El método de cristalización empleado permite obtener ingredientes activos con una distribución de tamaño de partículas muy estable, estrecha y con poco aglomerado y que también puedan suministrar mayores cantidades de ingrediente activo con alta eficiencia y a un costo favorable (Párr. 0011).

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir partículas con una distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) está entre 75 y 120 μm de D3, en la composición de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 20. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2011149749	1 a 19	Nivel inventivo
D3	US2013040141	1 a 20	Nivel inventivo
D4	US2014121194	20	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad de las reivindicaciones

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 reitera que el alcance de la solicitud está en la reivindicación independiente, que debe ser autosuficiente e 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 proceso cualquier disolvente que tenga esta característica forma parte del concepto inventivo desarrollado por el inventor.”*

Esta Oficina reitera 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 solvente debería definirse de manera clara e inequívoca con su nombre químico o estructura y no haciendo referencia a sus propiedades.

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*

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

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 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 un sin número de posibilidades.

Argumentos respecto al nivel inventivo de la solicitud

El solicitante menciona que: “(...) el proceso enseñado en D2 se basa en la precipitación del compuesto por adición de agua y cristales de siembra de forma B, lo cual es un método diferente al empleado en la presente invención, en donde se remueve una parte del lote, se calienta dicha parte removida para disolver completamente las partículas y, posteriormente, se retorna la solución al recipiente del cristalizador, teniendo con una tasa de retorno igual a la tasa de eliminación y es de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora. Dado que D2 no contempla esta etapa, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación en D2 para realizarla.”

Esta Oficina aclara que, D2 es un documento pertinente para afectar el nivel inventivo de la solicitud porque pertenece al mismo campo técnico y aborda el mismo problema técnico, la cristalización de compuestos de isoxazolina, no obstante, no anticipa en su totalidad el proceso de la presente solicitud, por lo tanto, el documento es empleado para evaluar el nivel inventivo y no la novedad, donde la diferencia precisamente consiste en la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristalizador a una tasa de flujo determinada como puede verse en el numeral 6.1 del presente Oficio. Adicionalmente, se aclara que únicamente son comparadas las características reclamadas en las reivindicaciones.

El solicitante señala que: “Por lo tanto, D3 no suple las deficiencias de D2, dado que no menciona una tasa de retorno igual a la tasa de eliminación y que es de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora, que es una característica esencial de la presente invención. En consecuencia, la característica distintiva reivindicada permite que el proceso de la presente invención controle el tamaño de partícula de los cristales del compuesto de isoxazolina en el que la distribución del tamaño de partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 40 %.”

Esta Oficina aclara que D3 aborda la necesidad de producir ingredientes activos con una distribución de tamaño de partícula más gruesa, pero definida y estrecha, donde es deseable que la distribución de tamaño de partícula se logre directamente por cristalización sin pasos posteriores del proceso, como el tamizado y la molienda (Párr. 0004) para resolver este problema D3 enseña 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 la solución

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

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). Sorprendentemente, el método de D3 proporciona micropartículas cristalinas que tienen una distribución de tamaño de partícula muy estrecha y muy pocas partículas aglomeradas, con gran independencia de las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo, por lo que se obtienen compuestos activos con propiedades de procesamiento sobresalientes (Párr. 0013). En conclusión, la anterioridad D3 sí complementa las enseñanzas del documento D2 para afectar el nivel inventivo del proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina de las reivindicaciones 1 a 19.

El solicitante sostiene que: *“Además, D3 ejemplifica el proceso en el que las partículas tienen $d_{10} = 12 \mu\text{m}$; $d_{50}=34 \mu\text{m}$, y $d_{90}= 64 \mu\text{m}$ (Ejemplo 1) y $d_{10}=10 \mu\text{m}$; $d_{50}=26 \mu\text{m}$, y $d_{90}= 45 \mu\text{m}$ (Ejemplo 2), mientras que el proceso de la presente invención forma cristales con tamaños de partículas más grandes, como se muestra en el Ejemplo 2 de la presente invención. Por lo tanto, no es posible predecir que a partir de las enseñanzas de D3, que están dirigidas a cristales de tamaño de partícula pequeño, la persona medianamente versada en la materia lograría cristales de tamaño de partícula grande. De hecho, D3 no menciona una tasa de retorno igual a la tasa de eliminación y que es de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora, que es una característica esencial de la presente invención.*

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹⁰. En el presente caso ambos casos se cumplen toda vez que nada en D2 solo o en combinación con D3 habría guiado de forma obvia y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a la materia reclamada, y mucho menos a sus características antes señaladas y, por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.”

En primer lugar, es oportuno aclarar que las enseñanzas de un documento no se limitan solo a los ejemplos y si bien D3 ejemplifica el proceso en el que las partículas tienen $d_{10} = 12 \mu\text{m}$; $d_{50}=34 \mu\text{m}$, y $d_{90}= 64 \mu\text{m}$ (Ejemplo 1) y $d_{10}=10 \mu\text{m}$; $d_{50}=26 \mu\text{m}$, y $d_{90}= 45 \mu\text{m}$ (Ejemplo 2), también menciona que las partículas con un tamaño de partícula promedio d_{50} en el rango de 10 μm a 500 μm se pueden producir de manera muy reproducible con el método desarrollado (Párr. 0025). Asimismo, es importante mencionar que las reivindicaciones 1 y 7 no incluyen como parte de sus características técnicas esenciales un rango determinado de distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d_{50}); solo mencionan *“para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas.”* (Reivindicación 1, 7).

En segundo lugar, se aclara que las pruebas en la descripción solo se realizan bajo las condiciones actualmente reclamadas, es decir con tasa de retorno igual a la tasa de eliminación y que es de 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora 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 la persona del oficio versada en la materia que la aplicación de ciclos de temperatura a través de ciclos simples o múltiples es un procedimiento simple, pero efectivo, para ajustar la distribución del tamaño de los

Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

cristales (CSD) y eliminar finos⁵. Por lo que persiste la afectación por nivel inventivo con los documentos D2 y D3.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

⁵Besenhard, 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° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0006258		1°		2°		3°	X	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 20					
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 19	(Ejemplo de Preparación 3, Reivindicación 2, 3)			Y		
	US20140121194	1/05/2014	20	(Pág. 5, Tabla 3, Párr. 0096)			Y		
	EP2308857	13/04/2011	-	-			A		
ISA/EPO/JPO	WO2010149727	29/12/2010	-	-			A		
USPTO	WO2015091898	25/06/2015	-	-			A		
	US2013040141	14/02/2013	1 a 20	(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		
	US2015119432	18/04/2015	-	-			A		
STNext	WO2005085216	15/09/2005	-	-			A		
	WO2010070068	24/06/2010	-	-			A		
Kilp, S., Ramirez, D., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. Parasites & vectors, 7, 1-5.									
Shekunov, B. Y., & York, P. (2000). Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. Journal of crystal growth, 211(1-4), 122-136.									
Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. Advanced drug delivery reviews, 59(7), 617-630.									



Oficio N° 12630 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Walther, F. M., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto TM), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. Parasites & vectors, 7, 1-7.	
(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: (23/05/2024)	

