

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 15792

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de mayo de 2020 con el N° NC2020/0006258, por INTERVET INTERNATIONAL B.V., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR PARTÍCULAS DE ISOXAZOLINA DE GRAN TAMAÑO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/080230 del 6 de noviembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 893 el 29 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12630 de 19 de julio de 2024, 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 presentó junto a la respuesta radicada bajo el N° NC2020/0006258 el 2 de diciembre de 2024 nuevas reivindicaciones 1 a 19 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera 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 19 incluidas en el radicado N° NC2020/0006258 del 2 de diciembre de 2024 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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 de un 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 se minimiza la formación de nuevos cristales más pequeños.

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

Las reivindicaciones 1, 5 y 19 mencionan la siguiente frase *“para lograr partículas del compuesto de isoxazolina en una distribución de tamaño de partícula ponderada por volumen (d50) entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio entre 10 y 100 μm .”*, la cual hace referencia a un resultado a alcanzar y no define el método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque incluye tres reivindicaciones independientes de una misma categoría 1, 5 y 19.

La composición de la reivindicación 18 no es clara porque no se define por sus componentes y las proporciones en que estos se encuentran, 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. Adicionalmente se debió relacionar de forma directa el proceso y el producto incluyendo una dependencia de este último al proceso.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)

De acuerdo con lo anterior, esta Oficina informa que 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.

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de noviembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

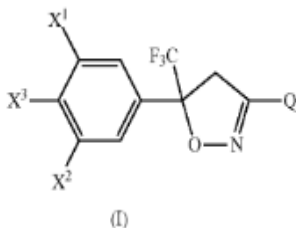
Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2011149749	“Crystalline form of 4- [5 - [3 -chloro-5-(trifluoromethyl) phenyl] -4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-n-[2-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-isoxazolil]-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).



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

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



Ref. Expediente N° NC2020/0006258

de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

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 2 de diciembre de 2024) refiere a: *“Un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto seleccionado entre fluralaner, afoxolaner, lotilaner y sarolaner; o sal o solvato del mismo, que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina seleccionado entre fluralaner, afoxolaner, lotilaner y sarolaner	Proceso para preparar afoxolaner (Pág. 12, Ejemplo 3)	Proceso para preparar un compuesto activo (Párr. 0012)
a) Disolver el compuesto de isoxazolina en un disolvente seleccionado entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo	Disolver el compuesto 1 en metanol	Disolver progesterona en mezcla de agua/ acetona Disolventes adecuados son en particular alcoholes, cetonas y éteres, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona y éter dietílico (Párr. 0042)
b) Iniciar la cristalización Enfriar a sobresaturación/ agregar semillas cristalinas del compuesto de isoxazolina entre otros.	Iniciar la cristalización Añadir cristales de siembra y dejar enfriar	Enfriar a 5°C
c) Eliminar una porción del lote, calentarla para disolver y devolver la solución al cristizador 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)	Calentar la mezcla nuevamente y dejarla enfriar -----	Bombear a un segundo recipiente, enfriar y retornar al primer recipiente. -----
d) Enfriar hasta alcanzar una temperatura entre -10 y 0 °C,	Enfriar a 0°C (Pág. 11, Ejemplo 1)	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). D3 también menciona en una modalidad preferida que se enfría la solución de cristalización hasta 0°C (Pág. 11, Ejemplo 1). Sorprendentemente, el método proporciona micropartículas cristalinas que tienen una distribución de tamaño de partícula muy estrecha y muy pocas partículas aglomeradas, con gran independencia de las



Ref. Expediente N° NC2020/0006258

propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo (Párr. 0013). El tamaño partícula promedio es de d50 de 10-500 μm (Párr. 0012)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso divulgado en D2, consiste en seleccionar el disolvente entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo y la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada.

No hay evidencia de que incluir específicamente un disolvente seleccionado entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo y la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada 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). D3 también menciona que los disolventes adecuados para la cristalización son en particular alcoholes, cetonas y éteres, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona y éter dietílico (Párr. 0042). 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 ensayos 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.

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>

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 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.

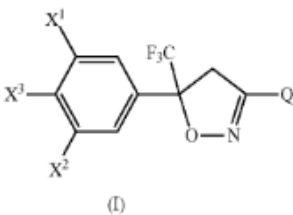
Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para la reivindicación independiente 5, y a la reivindicación independiente 19 puesto que dichas reivindicaciones también se refieren a un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto seleccionado entre fluralaner, afoxolaner, lotilaner y sarolaner. En consecuencia, las reivindicaciones 5 y 19 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D2 (Pág. 12, Ejemplo de Preparación 3) y D3 (Párr. 0012).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 5, 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 18 (NC2020/0006258 del 2 de diciembre de 2024) 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 partículas del compuesto de isoxazolina, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner	Composición Partículas de un Compuesto 1 de fluralaner (Párr. 0095, Pág. 5, Tabla 3)	Composición de un compuesto activo (Párr. 0015, 0045)
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 18, 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, Tabla 3). Las composiciones que comprenden los compuestos de isoxazolina (I) tienen efectos excelentes para controlar un ectoparásito de perros (Párr. 0102)



Ref. Expediente N° NC2020/0006258

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 18 y la composición divulgada en D4 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).

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) entre 75 y 120 μm de D3, en la composición de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad

El solicitante sostiene que:

- “(…) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de las Reivindicaciones 3, y 5 y de la expresión “uno/a o más”. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones y expresión.*
- ii) Con respecto a la supuesta falta de claridad y soporte de la Reivindicación 1 y la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 7), únicamente para facilitar el trámite, sin que lo mismo sea una aceptación parcial o total de lo señalado por el Despacho, me permito señalar que las mismas fueron drásticamente limitadas, de la siguiente manera (...)*
- iii) De forma adicional, es relevante señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (...)*
- iv) En relación con relacionada al término “semillas cristalinas” 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.”.*

Esta Oficina aclara que el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0006258 del 2 de diciembre de 2024 supera las objeciones de claridad relacionadas con el uso de términos relativos e imprecisos, asimismo se superan las objeciones de concisión y sustento relacionadas con las definiciones de los compuestos de fórmula (I) y las condiciones y etapas del proceso. No obstante también es importante aclarar que en la reivindicación de proceso la frase: *“(…) para lograr partículas del compuesto de isoxazolina en una distribución de tamaño de partícula ponderada por volumen (d50) entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio entre 10 y 100 μm .”* (reivindicación 1), corresponde a un resultado a alcanzar y aunque los resultados a alcanzar pueden aparecer en la reivindicación acompañando las características técnicas

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

que definen la invención, no se consideran características técnicas esenciales y por lo tanto no se comparan con el estado de la técnica.

Adicionalmente también es importante resaltar que persiste la objeción por falta de claridad y sustento de la reivindicación 18 en la que se reclama la composición de partículas del compuesto de isoxazolina, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner, en primer lugar porque no se define de manera correcta es decir por sus componentes y proporciones y en segundo lugar porque no se observa en la descripción el desarrollo de una composición que comprenda partículas que tienen un grosor medio de partícula, medido mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), superior a 10 μm y en la que la distribución del tamaño de partícula ponderada en volumen (d50) medida mediante un instrumento de dispersión de luz estática es de entre 75 y 120 μm .

El solicitante menciona que:

“v) En relación con la supuesta falta de concisión del Capítulo Reivindicatorio al presentar más de una reivindicación independiente, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que, no existe requerimiento legal que obligue al Solicitante a incluir una única reivindicación independiente. Al respecto, señalo que el MAP y la Guía de la SIC indican que es posible encontrar más de una reivindicación independiente en una categoría o en distintas categorías en la misma solicitud⁴, por lo que no existe una declaración legal que obligue al Solicitante a incluir solo una reivindicación independiente o cierto número de reivindicaciones independientes.”

Esta Oficina aclara que persiste el requerimiento de concisión en el capítulo reivindicatorio dado que se presentan 3 reivindicaciones independientes de proceso que comprenden el mismo alcance, por lo cual repiten materia, por lo que podrían haberse presentado como modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

Argumentos respecto al nivel inventivo

En relación con el efecto técnicos asociados a la diferencia entre la solicitud y el documento citado como estado de la técnica más cercano, es decir D2 el solicitante señala que:

“Sorprendentemente, en comparación de la metodología rutinaria, las partículas de compuestos de isoxazolina presentaban una naturaleza muy frágil, particularmente la Figura 5 muestra que a medida que aumenta la presión, el tamaño medio de la partícula (d50) disminuye de 110 μm a 60 μm , una pérdida de alrededor del 45%. Además, la curva de distribución de tamaño de partículas se amplía y se desplaza hacia tamaños de partícula más pequeños. Esto es evidencia de que estas partículas se están rompiendo bajo el aumento de presión y es un indicativo de que las partículas eran muy delgadas.

En contraste, la Figura 10 muestra la distribución de tamaño de partículas de los cristales de fluralaner producida por el proceso reclamado. Estas partículas presentan un d50 de mayor tamaño que las partículas de la Figura 5. Además, en la prueba de valoración de presión, para las partículas producidas por el proceso reclamado, el d50 se redujo en solo el 25% aproximadamente del valor original. Esto es un indicativo del aumento de la resistencia mecánica de estas partículas. También es notable el hecho de que, bajo las presiones elevadas, la distribución no se amplía de la misma manera que las partículas del proceso no optimizado que se muestra en la Figura 5.

A parir de lo anterior es evidente que el efecto técnico proporcionado por la presente invención no es el hecho de solo generar partículas cristalinas de los compuestos de isoxazolina a partir de un proceso alternativo, sino las ventajas asociadas a esta modificación, como el aumento en la resistencia mecánica de los compuestos, o la homogeneidad en el tamaño de partícula.”

En primer lugar esta Oficina aclara que si bien es cierto que hay una pérdida de alrededor 45% en el tamaño de partícula según los resultados de la Figura 5, no es posible atribuir

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

esta reducción a la presión aplicada dado que no se especifica en la grafica cual fue la presión en cada una de las corridas, por lo cual los resultados no son concluyentes.

En segundo lugar en relación con la Figura 10 se le asiste la razón al solicitante sobre la reducción del d50 en un 25% aproximadamente del valor original, a medida que aumenta la presión; no obstante no es posible atribuir puntualmente este resultado a incluir específicamente un disolvente seleccionado entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo o a separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada; que son las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica, esto porque los resultados que se enseñan en la Figura 10 corresponden al proceso descrito en el ejemplo 3 en donde las condiciones del proceso son las que actualmente se reclaman, pero no es posible determinar que al aplicar otras tasas de retorno o emplear otros solventes se obtengan los mismos o mejores resultados.

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 cristales (CSD) y eliminar finos⁵. También es importante resaltar que ajustar el tamaño de partícula para obtener un producto con las condiciones de procesamiento optimas es una tarea que realiza de manera rutinaria la persona del oficio versada en la materia, teniendo en cuenta la influencia que puede llegar a tener la distribución del tamaño de partícula en las propiedades mecánicas de la preparación⁶; por lo que no implica un resultado inesperado o un salto cualitativo en la técnica.

El solicitante afirma que:

"i) Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D2 (que es diferente procedimentalmente al proceso de la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D3 para modificar el proceso, reclamado, con sus pasos particulares y específicos, con los resultados en rendimiento, alta resistencia mecánica y homogeneidad en los tamaños de partícula obtenidos listados anteriormente, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

(...) D3 no supe 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 %. Además, D3 ejemplifica el proceso en el que las partículas tienen d10 = 12 µm; d50=34 µm, y d90= 64 µm (Ejemplo 1) y d10=10 µm; d50=26 µm, y d90= 45 µm (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.

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>

⁶Egart, M. et al. (2014). Compaction properties of crystalline pharmaceutical ingredients according to the Walker model and nanomechanical attributes. International Journal of Pharmaceutics, 472(1-2), 347-355.

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Esta Oficina aclara que en primer lugar contrario a lo que afirma el solicitante 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 cristizador a una tasa de flujo determinada y en seleccionar el disolvente entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo. El documento D3 se emplea como complementario dado que enseña un proceso 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 d_{50} de 10-500 μm (Párr. 0012). 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). También es importante resaltar que las modificaciones adicionales que no se mencionan en D2 y D3, es decir establecer la tasa de flujo de retorno y calentar son rutinarias para la persona del oficio versada en la materia y no representan un salto cualitativo en la técnica ni producen un efecto inesperado, porque tal como se menciona en el estudio de patentabilidad es del conocimiento del técnico versado 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 grandes⁷.

Además 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).

El solicitante señala que:

“ii) A la luz de lo anterior, contrario a la opinión del Despacho, incluso si D2 y D3 mencionan procesos para generar partículas cristalinas de ingredientes activos, dichos documentos no divulgan, sugieren o enseñan las características particulares del proceso reclamado, mucho menos enseña ni sugiere una tasa de retorno igual a la tasa de eliminación y es de 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora, como tampoco sugieren que obtener un tamaño de partícula mayor sea una característica deseable. Como tal, los documentos citados no habrían conducido de manera obvia e inevitable al experto en la materia a la presente invención con todas sus características esenciales;

⁷Besenhard, 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>

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

Adicional a lo anterior, de la lectura de D2 solo o en combinación con D3, incluso si hipotéticamente la persona medianamente versada en la materia decidiera combinarlos y mágicamente llegar al proceso reclamado, dicha persona no habría esperado con alguna expectativa de éxito que dichos cristales obtenidos presentaras los efectos técnicos superiores listados en el Capítulo Descriptivo. (...)

iii) 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 previo. 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. (...)

iv) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes procesos alternativos para generar partículas cristalinas de ingrediente activo mediante procesos conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en los documentos citados, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. (...)

v) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el proceso aquí reclamado, por lo que su nivel inventivo debería ser reconocido."

Esta Oficina aclara que la afectación por nivel inventivo con D2 y D3 persiste porque las etapas del método y sus condiciones se encuentran sugeridas en el estado de la técnica. Asimismo es importante resaltar que D2 ya enseña que es posible obtener cristales de mayor tamaño aplicando ciclos de temperatura, y de acuerdo a los ejemplos enseñados en la presente solicitud, no es posible establecer ninguna ventaja asociada a incluir específicamente un disolvente seleccionado entre isopropanol o una mezcla de tolueno y acetato de etilo y la etapa de separar una porción del lote, calentar para disolver y retornar al cristizador a una tasa de flujo determinada, esto teniendo en cuenta que el ejemplo 1 solo incluye una condición de tasa de eliminación y retorno y la descripción no hace mención de las condiciones bajo las cuales se llevaron a cabo las pruebas del proceso denominado como cristales de fluralaner no producidos mediante el proceso inventivo (Figura 5); y teniendo en cuenta que D3 enseña que la suspensión de partículas de cristalización de un primer módulo de cristalización se alimenta a un segundo módulo, y la suspensión de partículas se devuelve al primer módulo después del enfriamiento y la exposición a ultrasonidos en un proceso para producir partículas de un ingrediente activo cristalino, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la etapa de eliminar suspensión de cristalización y retornarla al sistema de cristalización de D3, junto con modificaciones rutinarias, en el proceso enseñado en D2, para proporcionar un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina alternativo, por lo que no hay evidencia de nivel inventivo.

En relación con el estudio nivel inventivo de la reivindicación independiente de composición el solicitante sostiene que:

"Contrario a lo señalado por el Despacho, y de acuerdo con lo anterior, la presente solicitud es totalmente contraria a las enseñanzas de D4 y no solo difiere de lo enseñado en D4, en el tamaño de partícula del compuesto. Incluso si el fluralaner, está presente entre la lista de más

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

de 150 compuestos, el mismo no corresponde a un compuesto favorito, ni de interés. Adicionalmente incluso si se habla de tamaños de partícula reducidos, por ejemplo en el párrafo 77 de D4, la mención de la misma únicamente se utiliza para determinar que dicho tamaño de partícula es útil para su posterior adecuación farmacéutica, es decir, mediante compresión directa. Es decir, D2 es silencioso en cuanto a las razones técnicas asociadas a esa modificación del tamaño de partícula, como la resistencia mecánica y la homogeneidad de las partículas, que como se discute a lo largo del presente memorial, corresponde a las ventajas técnicas asociada al tamaño de partícula específico del fluralaner presente en la composición reclamada, y que será nuevamente discutido en el siguiente punto.”

Esta Oficina aclara que contrario a lo que afirma el solicitante D4 representa el estado de la técnica más cercano a la solicitud ya que enseña comprimidos del compuesto de isoxazolina (1) (diámetro de partícula 23 μm) administrados por vía oral (Párr. 0096); por lo que el documento pertenece al mismo campo técnico, adicionalmente se le recuerda al solicitante que el objeto de la reivindicación 18 es una composición y que una composición se define por sus componentes y proporciones, en el presente caso D4 enseña una composición que comprende un compuesto de isoxalina que incluye fluralaner y también se refiere a su tamaño de partícula por lo que el documento es pertinente para afectar la composición d de la reivindicación 18.

El solicitante afirma que:

“Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre la composición de la presente invención y los divulgados en D4 no proporcionan efecto técnico alguno. Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado.

Tal como se indicó anteriormente, el efecto técnico que proporciona la presente invención ilustrado en las Figuras 5 y 10, se asocia con la distribución de tamaño de partículas de los cristales de fluralaner producida por el proceso reclamado. Estas partículas presentan un d50 de mayor tamaño que las partículas de la Figura 5. Además, en la prueba de valoración de presión, para las partículas producidas por el proceso reclamado, el d50 se redujo en solo el 25% aproximadamente del valor original. Esto es un indicativo del aumento de la resistencia mecánica de estas partículas. También es notable el hecho de que, bajo las presiones elevadas, la distribución no se amplía de la misma manera que las partículas del proceso no optimizado que se muestra en la Figura 5. Por lo tanto, el efecto técnico está dado por el aumento en la resistencia mecánica de los compuestos, o la homogeneidad en el tamaño de partícula, aspectos que no se describen ni se tienen en cuenta en D4.”

Esta Oficina aclara que los efectos mencionados por el solicitante están relacionados con las condiciones y las etapas del proceso que actualmente se reclama, tal como el solicitante lo expone en el memorial de respuesta presentado bajo el radicado número NC2020/0006258 el 2 de diciembre de 2024 (Pág. 13, Sección C), y no es posible extrapolar estos resultados a una composición que comprende las partículas, ya que como se mencionó a lo largo del trámite no se observa en la descripción el desarrollo de la misma, por lo que este Despacho reafirma que no hay un efecto técnico asociado a la diferencia.

El solicitante afirma que:

“Particularmente, D3 está dirigido a un método y dispositivo para producir partículas cristalinas de ingrediente activo. El ingrediente activo se cristaliza a partir de una solución sobresaturada en la superficie de las partículas del ingrediente activo. En el presente caso, incluso si los tamaños de partícula de D3 son similares a los empleados en el fluralaner de la composición reclamada, lo relevante a considerar no son los tamaños de partícula como tal, sino los efectos técnicos derivados de esa diferencia, que nuevamente no son descritos, enseñados y siquiera sugeridos por los documentos citados.

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

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, e indirectamente los cristales presentes en la composición, forma cristales con tamaños de partículas más grandes, como se muestra en el Ejemplo 2 de la presente solicitud. 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.”

En este punto esta Oficina reitera 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 $10 \mu\text{m}$ a $500 \mu\text{m}$ se pueden producir de manera muy reproducible con el método desarrollado (Párr. 0025). Por lo que es pertinente emplear el documento D3 para afectar la patentabilidad de la reivindicación 18.

El solicitante afirma que:

iv) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el proceso aquí reclamado con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos técnicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

Esta oficina aclara que D4 y D3 son pertinentes para afectar la patentabilidad de la composición de partículas del compuesto de isoxazolina, teniendo en cuenta que D4 ya había dado a conocer una composición que comprende fluralaner, y su actividad como ingrediente activo administrado por vía oral a un perro en un tiempo predeterminado antes y después de la hora de alimentación del perro, mostrando excelentes efectos de control sobre los ectoparásitos. (Párr. 0007, 0096, Pág. 5, Tabla 3) y D3 divulga a una composición farmacéutica que comprende las partículas de ingrediente activo cristalino, con un tamaño de partícula promedio d_{50} de $20\text{-}200 \mu\text{m}$ (Párr. 0025, 0045). Por lo cual para proporcionar una composición alternativa de un compuesto isoxalina, la persona del oficio versada en la materia estaría motivada a incluir partículas con un tamaño promedio d_{50} de $20\text{-}200 \mu\text{m}$ en D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

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:

“PROCESO PARA PREPARAR PARTÍCULAS DE ISOXAZOLINA DE GRAN TAMAÑO”

Ref. Expediente N° NC2020/0006258

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a INTERVET INTERNATIONAL B.V. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, 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 27 de marzo de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.03.27
17:03:02 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.