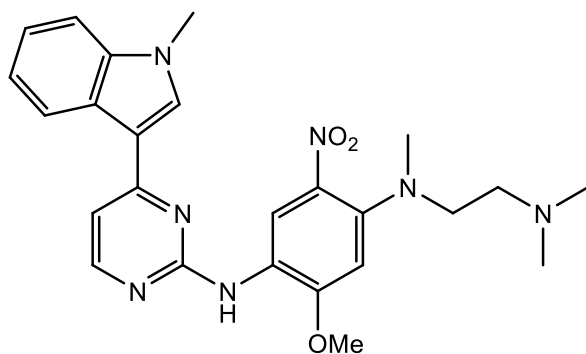


REIVINDICACIONES

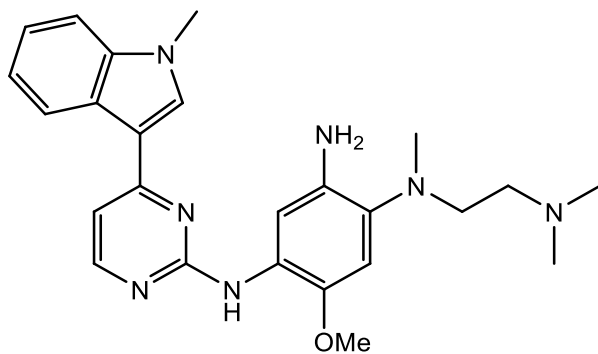
1. Un proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo



(III)

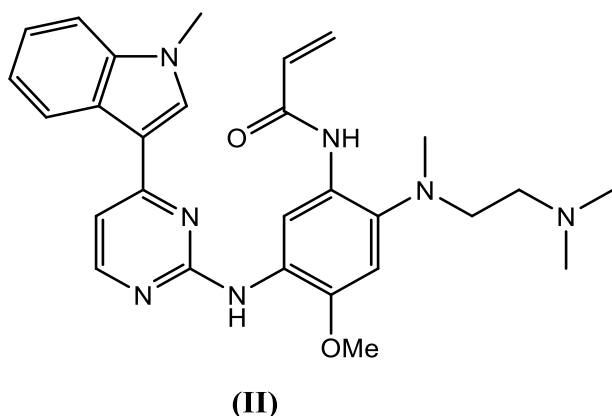
con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo



(I)

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:



; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso para la preparación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende la etapa a) del proceso según la reivindicación 1.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético.

5. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido sulfónico comprende un ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

6. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido mineral comprende un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan al menos 1,0 equivalentes molares de ácido.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,0-2,0 equivalentes molares de ácido.

9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,5 equivalentes molares de ácido.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0005 equivalentes molares de paladio(0).

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0001 equivalentes molares de platino(0).

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona.

15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, iso-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona.

16. Un proceso según las reivindicaciones 1-13, en donde la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo se lleva a cabo en presencia de agua.

17. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoíilo.

18. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

19. El proceso según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloropropanoíilo.

P-15568SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0007008**
Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2753** notificado mediante notificación electrónica el 21 de mayo de 2019, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar que:

1. Concisión del pliego reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio presentado el 01 de marzo de 2019 proporciona concisión a la invención descrita, con lo cual se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00. En este sentido, a continuación se presentan algunas aclaraciones con respecto a las objeciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En primer lugar, el examinador objeta que la reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: "*en presencia de un ácido*", "*un disolvente miscible con agua*", "*una base*", "*precursor del ácido acrílico activado*", ya que considera que tales definiciones se podrían presentar múltiples opciones de diferentes reactivos que no tienen sustento en la descripción, por lo que requiere delimitar la invención de conformidad los reactivos e intervinientes que hacen parte de la reacción señalados en tabla 1 de su concepto técnico.

Al respecto, respetuosamente disintimos de la opinión del examinador, puesto que las limitaciones propuestas por el examinador restringirían el alcance de la protección exclusivamente a los reactivos e intervinientes empleados en los ejemplos de la

solicitud. Es importante tener en cuenta que el artículo 30 de la Decisión 486 establece que: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*, más no menciona de manera alguna que las reivindicaciones deban limitarse a los ejemplos de la invención. Se hace notar que los ejemplos presentados por el solicitante proporcionan evidencia técnica que respalda las ventajas descritas por el solicitante y que su propósito consiste en mostrar la mejor manera conocida por el mismo para llevar a cabo la invención, más no deben usarse como base para la limitación de las reivindicaciones, ya que no tienen en cuenta que otros reactivos e intervinientes también se encontrarían dentro del alcance de la solicitud, pues corresponden a una generalización razonable de los reactivos e intervinientes que fueron probados por el solicitante y que resultan en el mismo efecto técnico.

En segundo lugar, el examinador manifiesta que existen proporciones y condiciones de operación específicas que deben ser consideradas en la reivindicación 1 o en sus dependientes, para delimitar correctamente el proceso reclamado, por lo que requiere realizar las correcciones necesarias.

Al respecto, respetuosamente disentimos de la opinión del examinador. Se hace notar que se mencionan proporciones específicas en las reivindicaciones dependientes. En particular, las reivindicaciones 7-9 especifican la cantidad de ácido utilizada, la reivindicación 11 especifica la cantidad de paladio (0) utilizada y la reivindicación 13 especifica la cantidad de platino (0). Sin embargo, dichas proporciones enunciadas en las reivindicaciones dependientes no son esenciales para llevar a cabo el proceso reivindicado, puesto que el efecto técnico de la invención no resulta del empleo de proporciones y condiciones de operación específicas, como sugiere el examinador, sino que corresponden a proporciones empleadas en realizaciones preferidas del proceso del reivindicado. Si el Examinador considera que existen condiciones de operación esenciales para llevar a cabo el proceso reclamado, se le solicita respetuosamente indicar cuáles son y explicar por qué considera que son esenciales, para así poder presentar las aclaraciones que sean pertinentes.

2. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que, con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 01 de febrero de 2016, el proceso de las reivindicaciones 1-38 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2015195228 titulado: *"Heteroaryl compounds for kinase inhibition"*

(D1). En particular, considera el examinador que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en D1 consiste en que no se menciona específicamente el compuesto AZD9291 como producto final y en la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. No obstante considera dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención, sin que se presente argumento para respaldar dicha consideración.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre la presente invención y el arte previo citado por el examinador, y evidenciar cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado al proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud, que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados por el examinador, ya sea tomadas de manera independiente o en combinación. Para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Al respecto, se hace notar que D1 contiene dos enseñanzas que podrían considerarse relevantes para la parte a) de la reivindicación 1 de la presente invención;

1) D1 enseña la reducción **específica** de la AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) en la página 281, párrafo [522] y [533] y en la Tabla 24 (véase la última entrada de la tabla). La nitrodiamina AZD9291 de fórmula (III) corresponde al compuesto nitro M14 y la anilina AZD9291 de fórmula (I) corresponde al compuesto amina S12 en D1.

2) D1 enseña un método **genérico** para la formación del compuesto de fórmula VI a partir de los compuestos de fórmula III-1, IV-1 o IV-2 (página 165, párrafo [433] a página 167, párrafo [437]).

El examinador ha elegido la enseñanza **genérica** como punto de partida en lugar de la divulgación específica. Esto es claramente un error por parte del examinador porque, una persona del oficio normalmente versada en la materia que busque desarrollar un proceso mejorado para la síntesis de AZD9291, claramente habría considerado la divulgación específica como el punto de partida más prometedor porque se relaciona directamente con el compuesto AZD9291.

Ahora bien, incluso si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera partido de la enseñanza **genérica** de D1, dicha enseñanza no lo habrían dirigido hacia el proceso de la presente invención. En particular, el examinador declaró que en su concepto técnico que:

"La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en D1, consiste en que no se menciona específicamente el compuesto AZD9291 como producto final y en la formación de una sal farmacéutica del mismo".

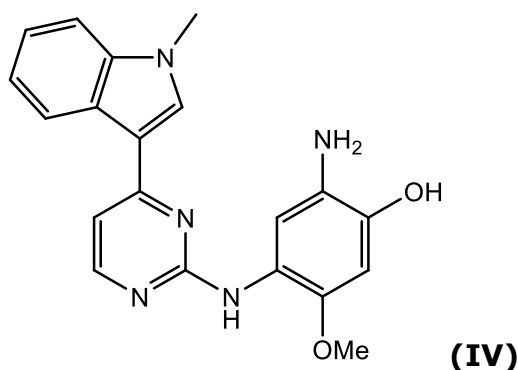
Sin embargo, dicha afirmación carece de sustento puesto que existen otras diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso descrito en D1. Por ejemplo, la divulgación genérica de D1 no divulga el uso de ácido. El examinador afirma que el uso de "HCl, ácido acético y ácido fórmico" se divulga en la página 166, párrafo [435], pero dicha afirmación es incorrecta dado que no existe tal divulgación.

Es posible que el examinador se esté refiriendo a la divulgación del párrafo [436] en la página 166. Sin embargo, esta divulgación se refiere a una realización completamente diferente. La realización del párrafo [436] se refiere a la reducción del grupo nitró "empleando un metal oxidable y una fuente de protones". Esta es una reacción química completamente diferente a la reacción de hidrogenación del párrafo [435] y la presente invención. Como se explica en el párrafo [436], esta reacción se caracteriza por usar un exceso estequiométrico de 4 a 10 veces de un metal oxidable (como hierro, cloruro de estaño, zinc y níquel Raney) y una fuente de protones (como el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de amonio). En contraste, la hidrogenación del párrafo [435] requiere la presencia de H₂ y un catalizador de hidrogenación adecuado. La persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna

para combinar las características de estas dos realizaciones porque son reacciones químicas fundamentalmente diferentes con diferentes mecanismos de reacción.

Como tal, una diferencia entre la descripción genérica de D1 y la presente invención es que para la presente invención, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en **presencia de ácido** y ya sea en presencia de agua, o en presencia de una mezcla de agua y un solvente miscible en solvente

El efecto técnico resultante de esta característica distintiva consiste en que confiere un perfil de purezas mejorado al proceso para la preparación de AZD9291 anilina (o una sal del mismo), a pesar de que usen catalizadores a base de paladio (0) y/o platino (0) en la reducción de AZD9291 nitrodiamina. Dicho efecto técnico resulta sorprendente dado que el uso de catalizadores a base de paladio (0) y/o platino (0) en la reducción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) tiende una impureza problemática de eliminar, que ha sido identificada como el compuesto AZD9291 hidroxianilina [2-amino-5-metoxi-4-(4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenol] de fórmula **(IV)**:



Como se explica detalladamente en la descripción de la presente solicitud (véase de página 5, línea 21 a la página 6, línea 1), el compuesto de Fórmula (IV) resulta en la formación de más productos de degradación durante la síntesis de AZD9291 anilina, los cuales podrían ser difíciles de eliminar y que pueden tener un color oscuro indeseable. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud descubrieron sorprendentemente, que en presencia de ácido y en presencia de ya sea agua, o una mezcla de agua y un solvente miscible con agua, la formación del compuesto de Fórmula (IV) puede minimizarse o evitarse por completo (véase la Tabla 2 y página 127 de la solicitud tal como fue presentada originalmente).

Por lo tanto, el proceso mejorado de la presente solicitud tiene el potencial de reducir el riesgo de fallos en los lotes de producción y de aumentar el rendimiento de la reacción, lo que a su vez puede proporcionar un beneficio en cuanto a costos y/o tiempo, ya que, cuando se presentan fallos en los lotes, se hace necesario volver a procesarlos o descartarlos por completo.

En la respuesta a la oposición radicada el 01 de marzo de 2019, el solicitante proporcionó Datos Comparativos de la reducción de la AZD9291 nitrodiamina de Fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), **en ausencia de un ácido** y en presencia de una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (2MeTHF). Para su mejor referencia, se anexa copia de dichos datos comparativos al presente escrito. Dichos datos muestran en la Tabla Comparativa 2 una formación del compuesto de Fórmula (IV) que es significativamente mayor que la observada en los Ejemplos de la presente invención, donde la reacción correspondiente se lleva a cabo **en presencia de ácido** y en presencia de ya sea agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua (consulte la Tabla 2, página 69 de la solicitud tal como fue presentada originalmente).

No hay enseñanza alguna en el documento D1 que sugiera que la reducción de la AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en presencia de un ácido, y en presencia de agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua permita producir AZD9291 anilina de fórmula (I) con un perfil de pureza mejorado.

Por lo tanto, es evidente que el proceso de la presente solicitud es novedoso e inventivo a la luz de las enseñanzas divulgadas en el documento D1.

3. Solicitud de un nuevo examen

Se adjunta tasa por un nuevo examen de patentabilidad, a fin de que la materia del pliego reivindicatorio sea estudiada nuevamente a la luz de las aclaraciones aquí presentadas y el solicitante pueda tener oportunidad de atender cualquier inquietud o sugerencia adicional que el examinador tenga sobre la materia objeto de la presente solicitud.

4. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las reivindicaciones 1 a 19 cumplen con los requisitos de concisión y nivel inventivo estipulados en los artículos 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explican detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB (AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL DEL MISMO" a nombre de ASTRAZENECA AB y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a su despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

5.1 Pliego reivindicatorio del radicado No. NC2019/0002003 que incluye **19** reivindicaciones

5.2 Datos comparativos

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

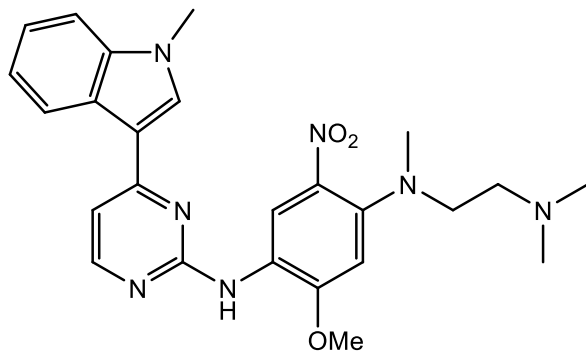
TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

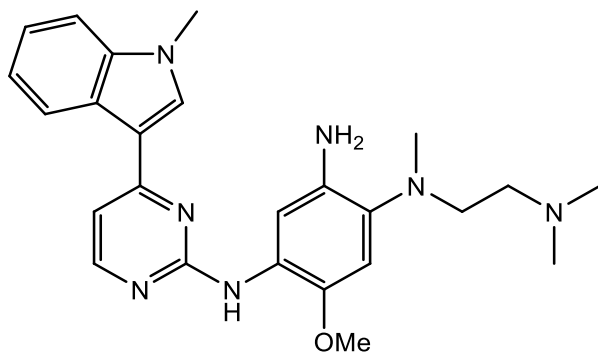
1. Un proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo



(III)

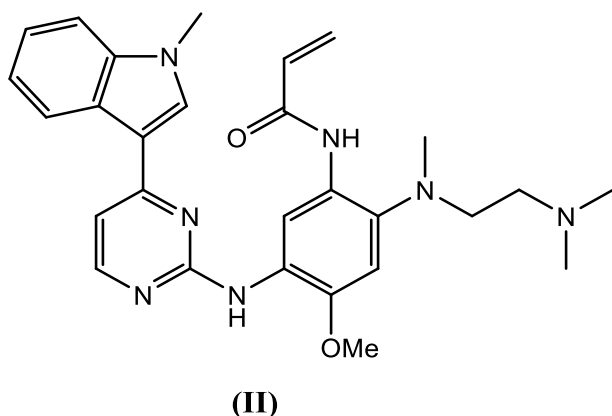
con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo



(I)

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:



; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso para la preparación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende la etapa a) del proceso según la reivindicación 1.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético.

5. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido sulfónico comprende un ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

6. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido mineral comprende un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan al menos 1,0 equivalentes molares de ácido.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,0-2,0 equivalentes molares de ácido.

9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,5 equivalentes molares de ácido.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0005 equivalentes molares de paladio(0).

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0001 equivalentes molares de platino(0).

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona.

15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, iso-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona.

16. Un proceso según las reivindicaciones 1-13, en donde la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo se lleva a cabo en presencia de agua.

17. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoíilo.

18. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

19. El proceso según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloropropanoíilo.

Datos Comparativos

A continuación se presentan datos comparativos para la reducción de AZD9291 Nitrodiamina con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en ausencia de un ácido, y en presencia de una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (2MeTHF).

La Tabla comparativa 1 detalla los catalizadores de paladio y platino utilizados y las condiciones de reacción para los experimentos 1 a 4. La Tabla comparativa 2 proporciona los resultados del análisis de HPLC de la AZD9291 anilina sintetizada de acuerdo con los experimentos comparativos establecidos en la Tabla comparativa 1.

Condiciones experimentales generales

A un reactor a presión se le añadió AZD9291 Nitrodiamina (reactivo limitante), catalizador de metal precioso soportado sobre carbón activado y un disolvente mixto (2-metiltetrahidrofurano/agua; hasta 4% v/v de agua).

El reactor se selló, se estableció una atmosfera inerte con nitrógeno y el contenido se calentó a una temperatura entre 40 y 60 °C. El recipiente se presurizó hasta al menos 2 bar g con hidrógeno, y se agitaron los contenidos, manteniendo la presión del sistema mediante la dosificación del hidrógeno, hasta que no se observó más consumo de hidrógeno. Se tomaron muestras de los contenidos, se filtraron y se analizaron para determinar su pureza mediante HPLC.

Tabla Comparativa 1:

Exp.	Ácido	Solvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador agregado (equivalentes molares) ^{1, 2}	Tiempo hasta el final de la toma (horas)
1	Ninguno	97,5:2,5 v/v 2-Metiltetrahidrofurano/ agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,5
2	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0068	2
3	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,9
4	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	tipo F105 R/W 5 % paladio sobre carbón activado	0,0011	6

¹ Relativo a AZD9291 Nitrodiamina

² La cantidad de catalizador agregado se refiere a la cantidad de metal precioso agregado a la mezcla de reacción en lugar de la cantidad de catalizador.

Tabla Comparativa 2:

	Análisis del % de área por HPLC ¹		
Experimento Comparativo	AZD9291 Anilina	AZD9291 Nitrodiamina	AZD9291 Hidroxi Anilina
1	95,95	ND	2,62
2	96,40	ND	1,61
3	96,54	ND	2,02
4	97,28	ND	1,17

¹ND=no detectado. El límite de detección estimado del método es un % de área <0,1

Datos Comparativos

A continuación se presentan datos comparativos para la reducción de AZD9291 Nitrodiamina con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en ausencia de un ácido, y en presencia de una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (2MeTHF).

La Tabla comparativa 1 detalla los catalizadores de paladio y platino utilizados y las condiciones de reacción para los experimentos 1 a 4. La Tabla comparativa 2 proporciona los resultados del análisis de HPLC de la AZD9291 anilina sintetizada de acuerdo con los experimentos comparativos establecidos en la Tabla comparativa 1.

Condiciones experimentales generales

A un reactor a presión se le añadió AZD9291 Nitrodiamina (reactivo limitante), catalizador de metal precioso soportado sobre carbón activado y un disolvente mixto (2-metiltetrahidrofurano/agua; hasta 4% v/v de agua).

El reactor se selló, se estableció una atmosfera inerte con nitrógeno y el contenido se calentó a una temperatura entre 40 y 60 °C. El recipiente se presurizó hasta al menos 2 bar g con hidrógeno, y se agitaron los contenidos, manteniendo la presión del sistema mediante la dosificación del hidrógeno, hasta que no se observó más consumo de hidrógeno. Se tomaron muestras de los contenidos, se filtraron y se analizaron para determinar su pureza mediante HPLC.

Tabla Comparativa 1:

Exp.	Ácido	Solvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador agregado (equivalentes molares) ^{1, 2}	Tiempo hasta el final de la toma (horas)
1	Ninguno	97,5:2,5 v/v 2-Metiltetrahidrofurano/ agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,5
2	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0068	2
3	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,9
4	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	tipo F105 R/W 5 % paladio sobre carbón activado	0,0011	6

¹ Relativo a AZD9291 Nitrodiamina

² La cantidad de catalizador agregado se refiere a la cantidad de metal precioso agregado a la mezcla de reacción en lugar de la cantidad de catalizador.

Tabla Comparativa 2:

	Análisis del % de área por HPLC ¹		
Experimento Comparativo	AZD9291 Anilina	AZD9291 Nitrodiamina	AZD9291 Hidroxí Anilina
1	95,95	ND	2,62
2	96,40	ND	1,61
3	96,54	ND	2,02
4	97,28	ND	1,17

¹ND=no detectado. El límite de detección estimado del método es un % de área <0,1

P-15568SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0007008**
Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2753** notificado mediante notificación electrónica el 21 de mayo de 2019, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar que:

1. Concisión del pliego reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio presentado el 01 de marzo de 2019 proporciona concisión a la invención descrita, con lo cual se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00. En este sentido, a continuación se presentan algunas aclaraciones con respecto a las objeciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En primer lugar, el examinador objeta que la reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: "*en presencia de un ácido*", "*un disolvente miscible con agua*", "*una base*", "*precursor del ácido acrílico activado*", ya que considera que tales definiciones se podrían presentar múltiples opciones de diferentes reactivos que no tienen sustento en la descripción, por lo que requiere delimitar la invención de conformidad los reactivos e intervinientes que hacen parte de la reacción señalados en tabla 1 de su concepto técnico.

Al respecto, respetuosamente disintimos de la opinión del examinador, puesto que las limitaciones propuestas por el examinador restringirían el alcance de la protección exclusivamente a los reactivos e intervinientes empleados en los ejemplos de la

solicitud. Es importante tener en cuenta que el artículo 30 de la Decisión 486 establece que: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*, más no menciona de manera alguna que las reivindicaciones deban limitarse a los ejemplos de la invención. Se hace notar que los ejemplos presentados por el solicitante proporcionan evidencia técnica que respalda las ventajas descritas por el solicitante y que su propósito consiste en mostrar la mejor manera conocida por el mismo para llevar a cabo la invención, más no deben usarse como base para la limitación de las reivindicaciones, ya que no tienen en cuenta que otros reactivos e intervinientes también se encontrarían dentro del alcance de la solicitud, pues corresponden a una generalización razonable de los reactivos e intervinientes que fueron probados por el solicitante y que resultan en el mismo efecto técnico.

En segundo lugar, el examinador manifiesta que existen proporciones y condiciones de operación específicas que deben ser consideradas en la reivindicación 1 o en sus dependientes, para delimitar correctamente el proceso reclamado, por lo que requiere realizar las correcciones necesarias.

Al respecto, respetuosamente disentimos de la opinión del examinador. Se hace notar que se mencionan proporciones específicas en las reivindicaciones dependientes. En particular, las reivindicaciones 7-9 especifican la cantidad de ácido utilizada, la reivindicación 11 especifica la cantidad de paladio (0) utilizada y la reivindicación 13 especifica la cantidad de platino (0). Sin embargo, dichas proporciones enunciadas en las reivindicaciones dependientes no son esenciales para llevar a cabo el proceso reivindicado, puesto que el efecto técnico de la invención no resulta del empleo de proporciones y condiciones de operación específicas, como sugiere el examinador, sino que corresponden a proporciones empleadas en realizaciones preferidas del proceso del reivindicado. Si el Examinador considera que existen condiciones de operación esenciales para llevar a cabo el proceso reclamado, se le solicita respetuosamente indicar cuáles son y explicar por qué considera que son esenciales, para así poder presentar la aclaraciones que sean pertinentes.

2. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que, con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 01 de febrero de 2016, el proceso de la reivindicaciones 1-38 carece de nivel inventivo a la luz de la las enseñanzas descritas en el documento WO2015195228 titulado: *"Heteroaryl compounds for kinase inhibition"*

(D1). En particular, considera el examinador que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en D1 consiste en que no se menciona específicamente el compuesto AZD9291 como producto final y en la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. No obstante considera dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención, sin que se presente argumento para respaldar dicha consideración.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre la presente invención y el arte previo citado por el examinador, y evidenciar cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado al proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud, que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados por el examinador, ya sea tomadas de manera independiente o en combinación. Para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Al respecto, se hace notar que D1 contiene dos enseñanzas que podrían considerarse relevantes para la parte a) de la reivindicación 1 de la presente invención;

1) D1 enseña la reducción **específica** de la AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) en la página 281, párrafo [522] y [533] y en la Tabla 24 (véase la última entrada de la tabla). La nitrodiamina AZD9291 de fórmula (III) corresponde al compuesto nitro M14 y la anilina AZD9291 de fórmula (I) corresponde al compuesto amina S12 en D1.

2) D1 enseña un método **genérico** para la formación del compuesto de fórmula VI a partir de los compuestos de fórmula III-1, IV-1 o IV-2 (página 165, párrafo [433] a página 167, párrafo [437]).

El examinador ha elegido la enseñanza **genérica** como punto de partida en lugar de la divulgación específica. Esto es claramente un error por parte del examinador porque, una persona del oficio normalmente versada en la materia que busque desarrollar un proceso mejorado para la síntesis de AZD9291, claramente habría considerado la divulgación específica como el punto de partida más prometedor porque se relaciona directamente con el compuesto AZD9291.

Ahora bien, incluso si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera partido de la enseñanza **genérica** de D1, dicha enseñanza no lo habrían dirigido hacia el proceso de la presente invención. En particular, el examinador declaró que en su concepto técnico que:

"La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en D1, consiste en que no se menciona específicamente el compuesto AZD9291 como producto final y en la formación de una sal farmacéutica del mismo".

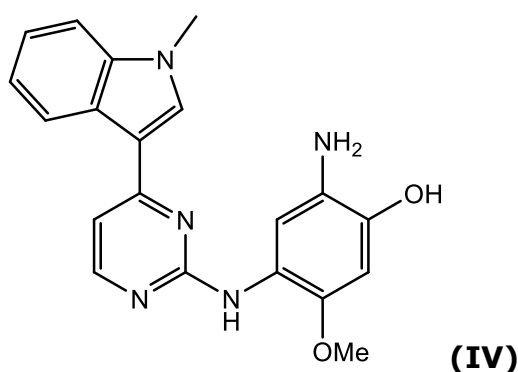
Sin embargo, dicha afirmación carece de sustento puesto que existen otras diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso descrito en D1. Por ejemplo, la divulgación genérica de D1 no divulga el uso de ácido. El examinador afirma que el uso de "HCl, ácido acético y ácido fórmico" se divulga en la página 166, párrafo [435], pero dicha afirmación es incorrecta dado que no existe tal divulgación.

Es posible que el examinador se esté refiriendo a la divulgación del párrafo [436] en la página 166. Sin embargo, esta divulgación se refiere a una realización completamente diferente. La realización del párrafo [436] se refiere a la reducción del grupo nitró "empleando un metal oxidable y una fuente de protones". Esta es una reacción química completamente diferente a la reacción de hidrogenación del párrafo [435] y la presente invención. Como se explica en el párrafo [436], esta reacción se caracteriza por usar un exceso estequiométrico de 4 a 10 veces de un metal oxidable (como hierro, cloruro de estaño, zinc y níquel Raney) y una fuente de protones (como el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de amonio). En contraste, la hidrogenación del párrafo [435] requiere la presencia de H₂ y un catalizador de hidrogenación adecuado. La persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna

para combinar las características de estas dos realizaciones porque son reacciones químicas fundamentalmente diferentes con diferentes mecanismos de reacción.

Como tal, una diferencia entre la descripción genérica de D1 y la presente invención es que para la presente invención, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en **presencia de ácido** y ya sea en presencia de agua, o en presencia de una mezcla de agua y un solvente miscible en solvente

El efecto técnico resultante de esta característica distintiva consiste en que confiere un perfil de purezas mejorado al proceso para la preparación de AZD9291 anilina (o una sal del mismo), a pesar de que usen catalizadores a base de paladio (0) y/o platino (0) en la reducción de AZD9291 nitrodiamina. Dicho efecto técnico resulta sorprendente dado que el uso de catalizadores a base de paladio (0) y/o platino (0) en la reducción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) tiende una impureza problemática de eliminar, que ha sido identificada como el compuesto AZD9291 hidroxianilina [2-amino-5-metoxi-4-(4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenol] de fórmula **(IV)**:



Como se explica detalladamente en la descripción de la presente solicitud (véase de página 5, línea 21 a la página 6, línea 1), el compuesto de Fórmula (IV) resulta en la formación de más productos de degradación durante la síntesis de AZD9291 anilina, los cuales podrían ser difíciles de eliminar y que pueden tener un color oscuro indeseable. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud descubrieron sorprendentemente, que en presencia de ácido y en presencia de ya sea agua, o una mezcla de agua y un solvente miscible con agua, la formación del compuesto de Fórmula (IV) puede minimizarse o evitarse por completo (véase la Tabla 2 y página 127 de la solicitud tal como fue presentada originalmente).

Por lo tanto, el proceso mejorado de la presente solicitud tiene el potencial de reducir el riesgo de fallos en los lotes de producción y de aumentar el rendimiento de la reacción, lo que a su vez puede proporcionar un beneficio en cuanto a costos y/o tiempo, ya que, cuando se presentan fallos en los lotes, se hace necesario volver a procesarlos o descartarlos por completo.

En la respuesta a la oposición radicada el 01 de marzo de 2019, el solicitante proporcionó Datos Comparativos de la reducción de la AZD9291 nitrodiamina de Fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), **en ausencia de un ácido** y en presencia de una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (2MeTHF). Para su mejor referencia, se anexa copia de dichos datos comparativos al presente escrito. Dichos datos muestran en la Tabla Comparativa 2 una formación del compuesto de Fórmula (IV) que es significativamente mayor que la observada en los Ejemplos de la presente invención, donde la reacción correspondiente se lleva a cabo **en presencia de ácido** y en presencia de ya sea agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua (consulte la Tabla 2, página 69 de la solicitud tal como fue presentada originalmente).

No hay enseñanza alguna en el documento D1 que sugiera que la reducción de la AZD9291 nitrodiamina de fórmula (III) con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en presencia de un ácido, y en presencia de agua, o una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua permita producir AZD9291 anilina de fórmula (I) con un perfil de pureza mejorado.

Por lo tanto, es evidente que el proceso de la presente solicitud es novedoso e inventivo a la luz de las enseñanzas divulgadas en el documento D1.

3. Solicitud de un nuevo examen

Se adjunta tasa por un nuevo examen de patentabilidad, a fin de que la materia del pliego reivindicatorio sea estudiada nuevamente a la luz de las aclaraciones aquí presentadas y el solicitante pueda tener oportunidad de atender cualquier inquietud o sugerencia adicional que el examinador tenga sobre la materia objeto de la presente solicitud.

4. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las reivindicaciones 1 a 19 cumplen con los requisitos de concisión y nivel inventivo estipulados en los artículos 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explican detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB (AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL DEL MISMO" a nombre de ASTRAZENECA AB y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a su despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

5.1 Pliego reivindicatorio del radicado No. NC2019/0002003 que incluye **19** reivindicaciones

5.2 Datos comparativos

5.3 Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad

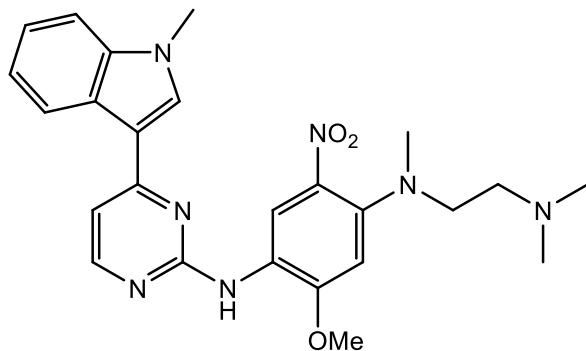
Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

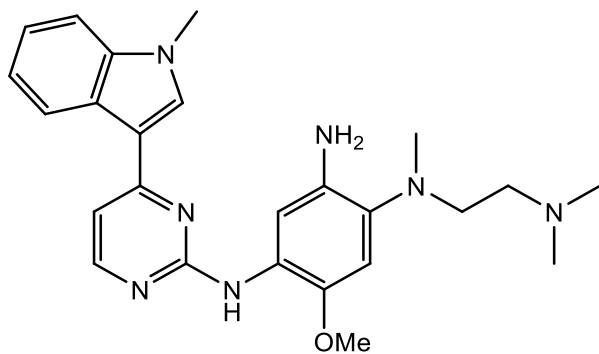
1. Un proceso para la preparación de AZD9291 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo



(III)

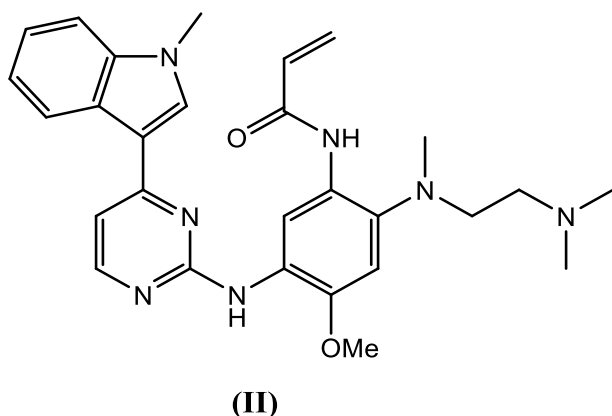
con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio(0)- y/o platino(0) y en presencia de un ácido, para formar AZD9291 anilina de fórmula **(I)** o una sal del mismo



(I)

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua o en presencia de una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua;

b) la reacción del AZD9291 anilina resultante o una sal del mismo con un derivado o precursor del ácido acrílico activado y en caso necesario, el tratamiento con una base para formar AZD9291 de fórmula **(II)**:



; y

c) la formación opcional de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso para la preparación de AZD9291 anilina o una sal del mismo, que comprende la etapa a) del proceso según la reivindicación 1.

3. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido comprende un ácido seleccionado entre un ácido carboxílico, un ácido sulfónico y un ácido mineral.

4. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico comprende un ácido seleccionado entre (hidrocarbilo C_{1-7})COOH, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético.

5. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido sulfónico comprende un ácido seleccionado entre ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

6. Un proceso según la reivindicación 3, en donde el ácido mineral comprende un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan al menos 1,0 equivalentes molares de ácido.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,0-2,0 equivalentes molares de ácido.

9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usan 1,5 equivalentes molares de ácido.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de paladio(0).

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0005 equivalentes molares de paladio(0).

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) comprende un catalizador a base de platino(0).

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el catalizador a base de paladio(0) y/o de platino(0) contiene al menos 0,0001 equivalentes molares de platino(0).

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre un alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona.

15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible con agua se selecciona entre metanol, iso-propanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil sulfóxido y N-metilpirrolidin-2-ona.

16. Un proceso según las reivindicaciones 1-13, en donde la reacción de AZD9291 nitrodiamina de fórmula **(III)** o una sal del mismo se lleva a cabo en presencia de agua.

17. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo o cloruro de 3-cloropropanoíilo.

18. El proceso según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de acrilóilo.

19. El proceso según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde el derivado o precursor del ácido acrílico activado es cloruro de 3-cloropropanoíilo.

Datos Comparativos

A continuación se presentan datos comparativos para la reducción de AZD9291 Nitrodiamina con hidrógeno, en presencia de un catalizador a base de paladio (0) o platino (0), en ausencia de un ácido, y en presencia de una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (2MeTHF).

La Tabla comparativa 1 detalla los catalizadores de paladio y platino utilizados y las condiciones de reacción para los experimentos 1 a 4. La Tabla comparativa 2 proporciona los resultados del análisis de HPLC de la AZD9291 anilina sintetizada de acuerdo con los experimentos comparativos establecidos en la Tabla comparativa 1.

Condiciones experimentales generales

A un reactor a presión se le añadió AZD9291 Nitrodiamina (reactivo limitante), catalizador de metal precioso soportado sobre carbón activado y un disolvente mixto (2-metiltetrahidrofurano/agua; hasta 4% v/v de agua).

El reactor se selló, se estableció una atmosfera inerte con nitrógeno y el contenido se calentó a una temperatura entre 40 y 60 °C. El recipiente se presurizó hasta al menos 2 bar g con hidrógeno, y se agitaron los contenidos, manteniendo la presión del sistema mediante la dosificación del hidrógeno, hasta que no se observó más consumo de hidrógeno. Se tomaron muestras de los contenidos, se filtraron y se analizaron para determinar su pureza mediante HPLC.

Tabla Comparativa 1:

Exp.	Ácido	Solvente	Tipo de metal catalizador	Catalizador (detalles del fabricante)	Cantidad de catalizador agregado (equivalentes molares) ^{1, 2}	Tiempo hasta el final de la toma (horas)
1	Ninguno	97,5:2,5 v/v 2-Metiltetrahidrofurano/ agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,5
2	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0068	2
3	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	Johnson Mathey tipo 10R490	0,0039	0,9
4	Ninguno	97,5:2,5 v/v -Metiltetrahidrofurano / agua	paladio	tipo F105 R/W 5 % paladio sobre carbón activado	0,0011	6

¹ Relativo a AZD9291 Nitrodiamina

² La cantidad de catalizador agregado se refiere a la cantidad de metal precioso agregado a la mezcla de reacción en lugar de la cantidad de catalizador.

Tabla Comparativa 2:

	Análisis del % de área por HPLC ¹		
Experimento Comparativo	AZD9291 Anilina	AZD9291 Nitrodiamina	AZD9291 Hidroxi Anilina
1	95,95	ND	2,62
2	96,40	ND	1,61
3	96,54	ND	2,02
4	97,28	ND	1,17

¹ND=no detectado. El límite de detección estimado del método es un % de área <0,1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0007008

Recibo: 19-69435

Fecha: 16/08/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 317026

CUS: 483350742

Patente PCT

"PROCESOS MEJORADOS PARA LA PREPARACIÓN DE OSIMERTINIB (AZD9291) O UNA SAL DEL MISMO Y "AZD9291 ANILINA" O UNA SAL DEL MISMO"

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600