

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

Señor(a)  
YUHAN CORPORATION

**TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SAL DE UN COMPUESTO DERIVADO DE AMINOPIRIDINA, UNA FORMA CRISTALINA DE ESTA, Y UN PROCESO PARA PREPARARLO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2018/004473

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de abril de 2018.

PRIORIDAD: 21/04/2017, KR (REPÚBLICA DE COREA), 10-2017-0051687

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

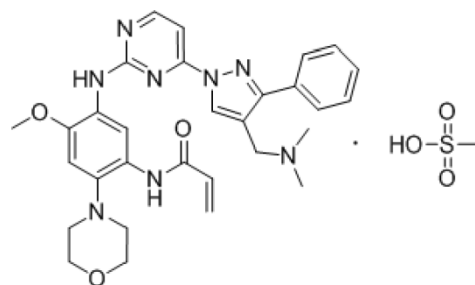
**1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)**

Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de octubre de 2022, bajo el número NC2019/0011578, por ajustarse a los requisitos legales.

**2. Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una sal cristalina del compuesto acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) que sea más soluble, biodisponible y estable en comparación con la forma de base libre.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la sal mesilato del compuesto acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil), que es de fórmula 1:



**3. De la solicitud de patente**

**3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)**

Las reivindicaciones 1 a 5 no cumplen con el requisito de claridad porque no definen inequívocamente la sal cristalina de interés, la caracterización de un cristal debería incluir un número de picos suficientes para distinguir el cristal, en este caso tres picos de difracción parece ser un número insuficiente de datos.

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

Ahora, la reivindicación 6 no es concisa porque los términos “disolvente orgánico” y “disolvente mixto”, son términos genéricos, además de la ausencia de condiciones específicas para la obtención del cristal. Sírvasse corregir.

#### 4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de abril 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:

| Estado de la técnica |               |                                                                                                           |                      |
|----------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Ítem                 | Documento     | Título                                                                                                    | Fecha de Publicación |
| D1                   | US20160102076 | Compounds and compositions for modulating EGFR mutant kinase activities                                   | 14 de abril de 2016  |
| D3                   | WO2013014448  | 2 - (2, 4, 5 - substituted -anilino) pyrimidine derivatives as EGFR modulators useful for treating cancer | 31 de enero de 2013  |

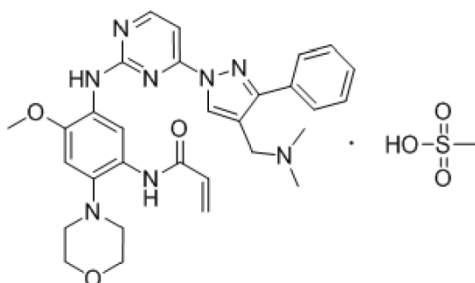
El documento D1<sup>1</sup> divulga compuestos derivados de fenilaminopiridina, sales farmacéuticamente aceptables y métodos para su preparación, estos compuestos son inhibidores de las proteínas quinasas. Asimismo, especifica el compuesto N-(5-(4-(4-((dimetilamino) metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-il-amino)-4-metoxi-2-morfolin fenil) acrilamida (Resumen; pág. 16, párr. [0323] y pág. 52, columna izquierda, compuesto 11).

El documento D3<sup>2</sup> divulga la sal de mesilato cristalina del compuesto N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino} -4-metoxi-5 - {[4-(1-metilindol-3 -il)pirimidin-2-il]amino} fenil)prop- 2-enamida [Osimertinib mesilato] útil como inhibidor de EGFR (Pag, 42. Líneas 20-22, figuras, ejemplos, todo el documento).

#### 5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

##### 5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *Sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo), como se representa por la siguiente Fórmula 1:*



*que está en una forma cristalina que tiene picos de difracción en un gráfico de PXRD (difracción de rayos X en polvo) presente en 2θ ángulos (theta) de 5,614 ± 0,2, 17,143 ± 0,2, y 21,585 ± 0,2 grados.*

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/US20160102076A1/en?q=US20160102076>

<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2013014448A1/en?q=WO2013014448>

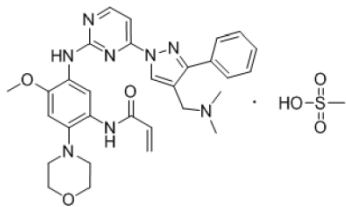
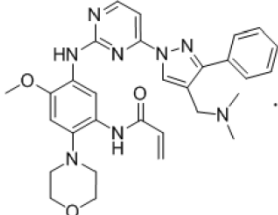
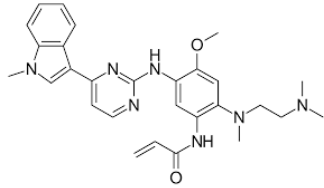


Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

(Radicado N° NC2019/0011578 del 19 de octubre de 2022).

**Tabla 1.** Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | D3                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sal de mesilato de</p> <p>acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)</p>  | <p>Sal mesilato [0323]</p> <p>acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)</p> <p>pág. 52, compuesto 11</p> <p>columna izquierda</p>  | <p>Sal de mesilato cristalina de</p> <p>N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida</p> <p>Pag. 42. Líneas 20-22, figuras, ejemplos</p>  |
| <p>en una forma cristalina que tiene picos de difracción en un gráfico de PXRD</p> <p>(difracción de rayos X en polvo) presente en 2θ ángulos (theta) de 5,614 ± 0,2, 17,143 ± 0,2, y 21,585 ± 0,2 grados</p>                                 | --                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>en una forma cristalina que tiene picos de difracción de rayos X en polvo</p> <p>5.6, 6.5, 10.2, 21.0, 13.5, 22.7, 19.3, 27.3, 15.7 and 19.9°.</p> <p>Pag 42 y 43</p>                                                                                                                               |

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de fenilaminopiridina, útiles como inhibidores de EGFR, sales farmacéuticamente aceptables; particularmente divulga el compuesto acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) [Lazertinib] (pág. 52, columna izquierda, compuesto 11) asimismo, divulga que estos derivados pueden estar en forma de sales, incluyendo la sal de mesilato [0323].

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el compuesto Lazertinib se presenta como una sal cristalina de mesilato caracterizada por tres picos de PXRD.

El efecto que se logra al incluir la sal mesilato es mejorar la solubilidad y la estabilidad del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de mejorar su solubilidad y la estabilidad?

Sin embargo, incluir un catión de mesilato y obtener una sal cristalina de un derivado de pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-fenil-acrilamida para mejorar solubilidad y estabilidad, ya está divulgado en el documento 3 que se refiere a la sal de mesilato cristalina del compuesto N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida [Osimertinib] equivalente farmacéutico del compuesto Lazertinib (pag 32, 42, 43, ejemplos y figuras).

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

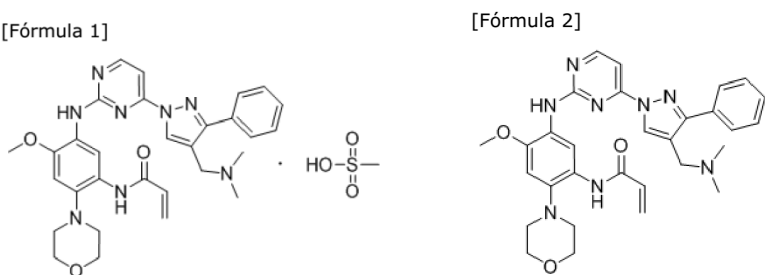
Ref. Expediente N° NC2019/0011578

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener una sal de mesilato cristalina como lo plantea el documento 3 para el compuesto divulgado en D1 y así llegar de forma evidente al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 14 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 6 consiste en: *Un proceso para preparar la sal de mesilato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como se representa por la siguiente Fórmula 1, que comprende:*

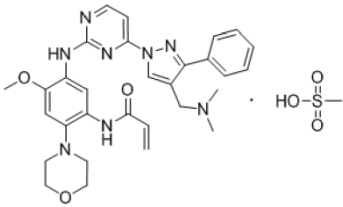
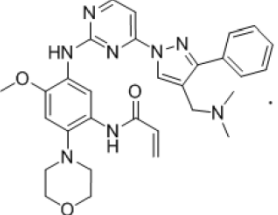
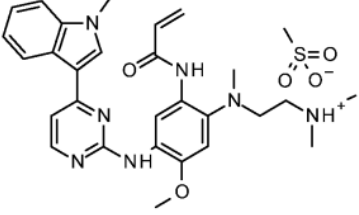
- (1) *mezclar el compuesto que representa la siguiente Fórmula 2 y un único disolvente orgánico o un disolvente mixto, seguido por la adición de ácido metanosulfónico a este, para preparar una mezcla de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1; y*



- (2) *agregar un disolvente orgánico a la mezcla para cristalizar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1.*

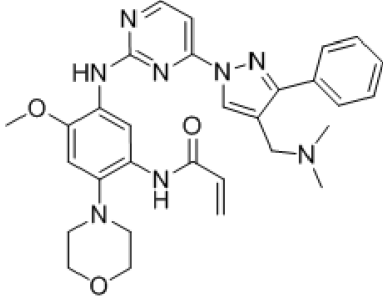
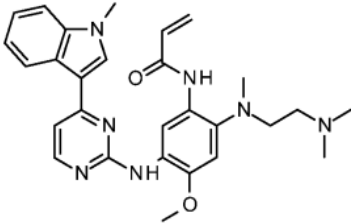
(Radicado N° NC2019/0011578 del 19 de octubre de 2022).

**Tabla 2.** Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                              | D3                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| proceso para preparar la sal de mesilato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5                                                         | ---                                                                                                                                                                                             | proceso para preparar la sal de mesilato                                                                                                                                                                      |
| Sal de mesilato de<br><br>acrilamida de N-(5-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) | Sal mesilato [0323]<br><br>acrilamida de N-(5-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)<br>pág. 52, compuesto 11<br>columna izquierda | Sal de mesilato cristalina de<br><br>N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida<br><br>Pag, 42. Líneas 20-22, figuras, ejemplo 28A |
|                                                               |                                                                                                              |                                                                                                                          |

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>en una forma cristalina que tiene picos de difracción en un gráfico de PXRD<br/>(difracción de rayos X en polvo) presente en 2θ ángulos (theta) de 5,614 ± 0,2, 17,143 ± 0,2, y 21,585 ± 0,2 grados</p>                                                                               | -- | <p>en una forma cristalina que tiene picos de difracción de rayos X en polvo<br/>5.6, 6.5, 10.2, 21.0, 13.5, 22.7, 19.3, 27.3, 15.7 and 19.9°.</p> <p>Pag 42 y 43</p>                             |
| <p>(1) mezclar el compuesto que representa la siguiente Fórmula 2 y un único disolvente orgánico o un disolvente mixto, seguido por la adición de ácido metanosulfónico a este</p> <p>[Fórmula 2]</p>  |    | <p>Mezclar el compuesto en su forma base con un solvente orgánico, mas la adición de ácido metasulfónico</p>  |
| <p>(2) agregar un disolvente orgánico a la mezcla para cristalizar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1.</p>                                                                                                                                                             |    | <p>En un disolvente orgánico donde la mezcla se da la cristalización de la sal de mesilato</p>                                                                                                    |

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de fenilaminopiridina, útiles como inhibidores de EGFR, sales farmacéuticamente aceptables; particularmente divulga el compuesto acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) [Lazertinib] (pág. 52, columna izquierda, compuesto 11) asimismo, divulga que estos derivados pueden estar en forma de sales, incluyendo la sal de mesilato [0323].

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el documento 1 consiste en que el compuesto Lazertinib se obtiene como una sal cristalina de mesilato caracterizada por tres picos de PXRD por medio de la mezcla con ácido metanosulfónico y posterior cristalización en solvente orgánico.

El efecto que se logra al obtener el compuesto Lazertinib como la sal cristalina de mesilato es mejorar la solubilidad y la estabilidad del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de mejorar su solubilidad y la estabilidad?

Sin embargo, incluir un catión de mesilato y el método para la obtención de una sal cristalina de un derivado de pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-fenil-acrilamida para mejorar solubilidad y estabilidad, ya está divulgado en el documento 3 que se refiere a un método para la obtención de una sal de mesilato cristalina del compuesto N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida [Osimertinib] equivalente farmacéutico del compuesto Lazertinib



Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

(pág. 32, 42, 43, ejemplos y figuras) que comprende la mezcla del compuesto base con una solución de ácido metanosulfónico, para posteriormente permitir la cristalización de la sal de mesilato en un solvente orgánico, por ejemplo, acetona (ejemplo 28A).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener una sal de mesilato cristalina mediante el método planteado en el documento 3 para el compuesto divulgado en D1 y así llegar de forma evidente al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

## 6. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US20160102076 | 1-21                       | Nivel Inventivo      |
| D3   | WO2013014448  | 1-21                       | Nivel Inventivo      |

## 7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante explica que:

*“El estado de la técnica más cercano está representado por el documento D1 que revela el compuesto Lazertinib (como se muestra en la presente solicitud como “fórmula 2”) en su ejemplo 73 y sugiere sales de mesilato como formas de sal farmacéuticamente aceptables en su párrafo 323.*

*En la sección de ejemplos de la presente descripción, la sal de mesilato reclamada actualmente se presenta como ejemplo 1 en una forma cristalina particular y se compara con el compuesto base principal (ejemplo comparativo 1), la sal de HCl del mismo (ejemplo comparativo 2), la sal de citrato del mismo (ejemplo comparativo 3) y la sal de esilato del mismo (ejemplo comparativo 4).*

*Los ejemplos de prueba 1, 2 y 5 muestran una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas de la forma de sal de mesilato cristalino del ejemplo 1 frente al compuesto original del ejemplo comparativo 1, mientras que los ejemplos de prueba adicionales 2 y 3 muestran una estabilidad térmica y polimórfica mejorada de la forma de sal de mesilato cristalino del ejemplo 1 frente a las otras tres sales de los ejemplos comparativos 2-4.*

*Los resultados de los ejemplos de prueba 1, 2 y 5 no son inesperados en vista del conocimiento general común sobre las sales de mesilato representadas por los documentos D2-D4 que se sabe que proporcionan solubilidad y biodisponibilidad mejoradas frente a sus respectivos compuestos básicos originales. Sin embargo, las pruebas de estabilidad de los ejemplos de prueba 2 y 3 muestran sorprendentemente que la forma de sal de mesilato es la forma de sal termodinámicamente más estable cuando se almacena bajo varias condiciones de estrés a temperaturas elevadas.*

*Estas otras formas de sal de los ejemplos comparativos 2-4 están abarcadas como cualquier forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula II de manera general por D1, pero están estructuralmente más cerca que el compuesto básico original descrito en D1, ejemplo 37. La aproximación estructural más cercana viene dada por la sal de esilato del ejemplo comparativo 4.*

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

*Por lo tanto, la forma cristalina específica del ejemplo 1 según las presentes reivindicaciones resuelve el problema de proporcionar el conocido inhibidor de EGFR de fórmula II en una forma de sal más soluble que ofrece la mejor estabilidad para fines de almacenamiento. No era previsible que la forma particular de sal de mesilato mostraría esta ventajosa propiedad termodinámica haciendo que la solución dada no fuera obvia y, por lo tanto, inventiva.*

*Ninguna de las referencias citadas revela o sugiere la forma cristalina específica mencionada en las presentes reivindicaciones, por lo tanto, implican una actividad inventiva."*

Esta Superintendencia reitera al solicitante que la materia reclamada no cumple con el requisito de nivel inventivo dadas las enseñanzas de los documentos citados D1 y D3. Tal como lo indica el solicitante el documento más cercano es el documento 1 porque ya había dado a conocer el ingrediente activo Lazertinib y su actividad como inhibidor de EGFR, la diferencia radica en que ahora se reclama la sal mesilato cristalina de dicho compuesto y su método de obtención. El documento 3, ahora citado, complementa la diferencia y la combinación de enseñanzas de dichos compuestos es viable porque el documento 3 revela el compuesto Osimertinib, que es un compuesto equivalente al Lazertinib en estructura y actividad. D3 da a conocer específicamente la sal de mesilato cristalina, varias formas polimórficas, y su proceso de obtención que comprende la mezcla del compuesto base con una solución de ácido metanosulfónico en un solvente orgánico para la obtención del compuesto cristalino. El documento 3 indica que la obtención de formas cristalinas supera problemas de solubilidad y estabilidad (pág. 32), lo cual se traduce en motivación suficiente para que el técnico medio se planteara de forma evidente la obtención de una sal cristalina de mesilato de Lazertinib, con la plena expectativa de éxito en cuanto a encontrar mejoras en estabilidad y solubilidad, conocimiento que además, ya está bien documentado<sup>3</sup> y es común para el técnico medio en la búsqueda de optimización de producto y formulación del mismo. En este orden de ideas, la materia reclamada en esta solicitud resulta una alternativa obvia que no ofrece un efecto inesperado o sorprendente que puede entenderse como un salto cualitativo en la técnica.

Llama la atención que el solicitante no contemple en su argumento el documento 2 complementario, que, si bien se ha reemplazado por el documento 3, también resultaba importante porque divulgaba un compuesto activo inhibidor de quinasa en su forma de sal de mesilato cristalina. Téngase en cuenta que el análisis de nivel inventivo combina las enseñanzas de dos documentos del estado de la técnica, no se trata de un análisis individual con cada documento.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

<sup>3</sup> Brittain 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA.

<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>



Oficio N° **19616** de **30 de noviembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|--------|--|
| Solicitud No.<br>NC2019/0011578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           | Examen de patentabilidad                                 |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           | 1°                                                       |                                        | 2°                                                                                          | X                                                                                                                                           | 3°                                     |                                   | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/KR2018/004473                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                           | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)<br>18/04/2018 |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)<br>21/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                           |                                                          |                                        | Prioridad<br>X                                                                              |                                                                                                                                             | Presentación                           |                                   |        |  |
| Solicitante<br>YUHAN CORPORATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19 a 22                                                   | Art. 15                                                  | -                                      | Art. 20                                                                                     | 15 a 18                                                                                                                                     | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                                   | -      |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                           |                                                          |                                        | 1 a 21                                                                                      |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |                                                          |                                        | Salts; insoluble drugs; mesylate; methanosulfonate; structure; aminopyrimidine derivatives. |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                           |                                                          |                                        | CIP:                                                                                        | C07D 413/14, A61K 31/5377                                                                                                                   |                                        |                                   |        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                           |                                                          |                                        | CPC:                                                                                        |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(1) | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)          | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                   |                                                                                                                                             |                                        | Categoría del documento citado(2) |        |  |
| Espacenet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | US20160102076                                             | 14/04/2016                                               | 1 a 21                                 | Todo el documento                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | Y                                 |        |  |
| Derwent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO2005077933                                              | 25/08/2005                                               | 1 a 21                                 | Todo el documento                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | Y                                 |        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO2015003571                                              | 15/01/2015                                               | -                                      | -                                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | A                                 |        |  |
| Patbase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO2011023146                                              | 1/03/2011                                                | -                                      | -                                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | A                                 |        |  |
| STN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Elder D. P. Serajuddin A.                                 | 30/08/2013<br>29/05/2007                                 | -                                      | -                                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | A                                 |        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO2013014448                                              | 31/01/2013                                               | 1-21                                   | Todo el documento                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | Y                                 |        |  |
| Googlepatent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | JP4648835                                                 | 9/03/2011                                                | -                                      | -                                                                                           |                                                                                                                                             |                                        | A                                 |        |  |
| Elder D. P., Holm R. and de Diego H. L. (2013). Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> . Vol. 453, Is. 1. Pp. 88 a 100.<br><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312010356">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312010356</a>                                                  |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Serajuddin A. T. M. (2007). Salt formation to improve drug solubility. <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> 59. Pp. 603-616.<br><a href="https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&amp;hl=en&amp;user=U54PWpUAAAAJ&amp;citation_for_view=U54PWpUAAAAJ:u-x6o8ySG0sC">https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&amp;hl=en&amp;user=U54PWpUAAAAJ&amp;citation_for_view=U54PWpUAAAAJ:u-x6o8ySG0sC</a> |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Brittain 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA.<br><a href="http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98">http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98</a>                                                                      |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| Organic Process Research & Development 2000, 4, 427–435<br>Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities Richard J. Bastin, Michael J. Bowker, and Bryan J. Slater.                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy Lian Yu, Susan M. Reutzel and Gregory A. Stephenson                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             |                                                                                                                                             |                                        |                                   |        |  |
| “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                           |                                                          |                                        |                                                                                             | “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con |                                        |                                   |        |  |



Oficio N° 19616 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.</p> <p>“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.</p> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> |
| <p>Fecha del reporte de búsqueda: (29/11/2022)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

