

P-2019/46774

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0011578**

Solicitud de patente a nombre de **YUHAN CORPORATION**

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 YUHAN CORPORATION domiciliada en Seúl, Corea del Sur, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **19616** notificado electrónicamente el 1 de diciembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificaciones a las Reivindicaciones y Claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diecinueve (19) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** El examinador indica, *"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"*.

En este respecto, el solicitante respetuosamente desea manifestar su desacuerdo ya que el examinador no ha proporcionado ninguna orientación sobre cuál es el número de picos *per se* que conferirán claridad a una reivindicación que se dirija a una forma cristalina de un compuesto. Respetuosamente, el solicitante cuestiona la suposición del examinador de que tres picos (o incluso siete picos, como en la reivindicación 2) son insuficientes para definir claramente una forma cristalina, debido a la falta de evidencia en el expediente de que aquellos con conocimientos ordinarios entenderían que cualquier número particular de picos se requiere para mayor claridad. En ausencia de un estándar claro, creemos que el examinador debe proporcionar motivos lógicos para disputar que enumerar 3, 7 o 9 picos de PXRD es insuficiente para definir una forma cristalina y, en ausencia de tales motivos, la objeción no debe ser mantenida.

Adicionalmente, el solicitante desea señalar respetuosamente que, de acuerdo con el Manual Andino para el Examen de Patentes (MAP) en su numeral **3.1.2.4 Polimorfos¹**, que señala: *"...Por lo tanto, para que un polimorfo se considere suficientemente descrito, la solicitud deberá contener la siguiente información: (..)*

b. La descripción del polimorfo, mediante técnicas disponibles para tal fin, tales como:

- *Los valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en monocristal (XRD monocristal) y la figura respectiva; o*
- *Los valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y la figura respectiva; y otra data técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar un determinado polimorfo, tales como: (...)*

La difracción de rayos X en monocristal proporciona una descripción supramolecular completa de la estructura cristalina a partir de una muestra de cristal único "casi perfecto", así como datos que permiten calcular o predecir el patrón de difracción obtenido a partir del polvo de dicho material, por lo cual

¹Manual Andino para el Examen de Patentes - Primera edición - Agosto de 2022 – 3.1.2.4 Polimorfos – Páginas 44 y 45

representa una técnica suficiente para caracterizar la estructura cristalina de un compuesto sólido (polimorfo). En ese aspecto, si un determinado polimorfo ha sido caracterizado mediante esta técnica, la descripción de otras técnicas con el mismo propósito será opcional.

En caso de que no se proporcionen datos de difracción de rayos X en monocristal, se debe proporcionar los datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), que es una herramienta analítica importante para diferenciar las formas cristalinas, puesto que proporciona una "huella dactilar" de la red cristalina. Asimismo, se debe proporcionar desde la solicitud inicial los datos de XRPD junto con datos de: (i) DSC, DTA, TGA o HSM; o (ii) métodos espectroscópicos citados en el punto b. (compárense los ejemplos 3 y 6 del Apartado 1 y 9 y 10 del Apartado 4 todos ellos en el Anexo IV).

Es importante la presentación de figuras correspondientes a los difractogramas de cada polimorfo, donde la región de barrido debe comprender de 0° a 40° 2 theta para compuestos orgánicos (moléculas pequeñas) y de 0° a más de 50° 2 theta (por ejemplo, hasta 90°, hasta 120°, o hasta 150°) para compuestos inorgánicos, según justifique en cada caso particular. Se sugiere que cada difractograma muestre las intensidades relativas (eje Y) en función de los ángulos 2 theta (eje X) con sus respectivas tablas de datos. Se sugiere que el difractograma muestre las intensidades relativas más relevantes para caracterizar al polimorfo."

Así las cosas, las reivindicaciones de la presente solicitud son lo suficientemente claras y concisas precisando la materia reclamada, puesto que no se tiene establecido un número exacto o específico de picos a incluir en la reivindicación para definir la sal cristalina de interés. Por tanto, se solicita amablemente se retire dicha objeción.

1.2 El examinador indica "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. Sírvase corregir".

En este respecto, se informa que la reivindicación 6 ha sido modificada incluyendo las características de las antiguas reivindicaciones 7 y 8 con el fin de

definir los términos mencionados por el examinador y así, dar claridad a la materia reclamada. Por tanto, se solicita sea retirada dicha objeción.

1.3 Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye diecinueve (19) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020.**

3. Nivel inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 21 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US20160102076 (D1) y WO2013014448 (D3).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona*

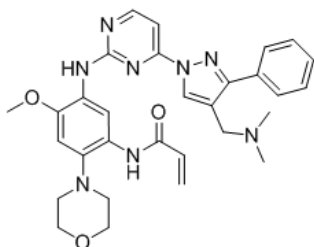
del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

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.

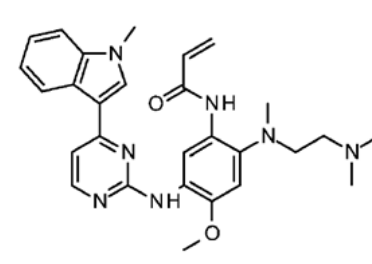
De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea indicar que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador.**

Adicionalmente, el solicitante desea argumentar que la forma cristalina reclamada posee actividad inventiva en vista de al menos las razones siguientes:

Se dice que la última referencia revela la preparación de una sal cristalina de mesilato de Osimertinib, que representa un inhibidor de EGFR, y el examinador ha alegado que habría sido obvio utilizar los procesos que describe D3 para preparar una sal cristalina de mesilato de Lazertinib, que generalmente se divulga en D1. A continuación se muestra una comparación de las respectivas estructuras base:



Lazertinib



Osimertinib

El examinador citó específicamente el Ejemplo 28A de D3, que describe algunos procedimientos para formar la sal de mesilato de Osimertinib cristalina que implica combinar el compuesto de partida con etanol/acetato de etilo, acetona/agua o acetonitrilo, y luego combinar la solución con ácido metanosulfónico. Como se indica en las reivindicaciones 6-8 de la presente invención, la forma cristalina reclamada se puede preparar mezclando el compuesto base con un solvente orgánico o un solvente orgánico mixto que puede incluir acetona, acetona con agua, metiletilcetona (MEK), MEK con agua o acetato de etilo, seguido de combinación con ácido metanosulfónico. En consecuencia, en algunas realizaciones, el proceso en D3 implica algunas de las selecciones de disolventes enumeradas en las reivindicaciones de la presente solicitud.

El examinador sugirió que aquellos con conocimientos ordinarios buscarían D3 para proporcionar una forma de Lazertinib con solubilidad y estabilidad mejoradas. Sin embargo, el examinador no ha identificado ningún aspecto de D3 que realmente enseñe que hacer una forma cristalina de acuerdo con el proceso del Ejemplo 28A o de otro modo conferiría una solubilidad y estabilidad mejoradas, es decir, D3 no enseña que las formas producidas en el Ejemplo 28A tengan algunas propiedades especialmente beneficiosas. El examinador ha utilizado una retrospectiva inadmisible derivada de la propia divulgación del solicitante con respecto al hecho de que la forma cristalina reclamada tiene las propiedades mejoradas especificadas y que un proceso para formar una forma cristalina de una sal de mesilato daría como resultado un material con propiedades mejoradas. Es científicamente impropio suponer que una forma cristalina dada de un compuesto tendrá propiedades mejoradas en relación con la forma amorfa correspondiente; de hecho, es necesario determinar empíricamente las propiedades de una forma cristalina, y a menudo ocurre que algunas formas cristalinas tendrán propiedades que no son beneficiosas en relación con la forma amorfa. Por lo tanto, el registro probatorio no demuestra que aquellos con conocimientos ordinarios en la materia hubieran estado específicamente motivados para usar un proceso de D3 para modificar D1.

Además, debido a que D3 se refiere a un compuesto base que es **estructuralmente diferente al de D1** (por ejemplo, el compuesto base de D3

carece de anillos de morfolina e imidazol de Lazertinib, e incluye un anillo de indol que no está presente en Lazertinib; la afirmación del examinador de que el compuesto de D3 es "equivalente al Lazertinib en estructura" no es exacto), los expertos no podrían predecir el resultado del uso de los procesos que D3 revela cuando el compuesto base es Lazertinib.

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

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D3 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 19, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La invención de la presente solicitud es clara y a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D3, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese 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

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

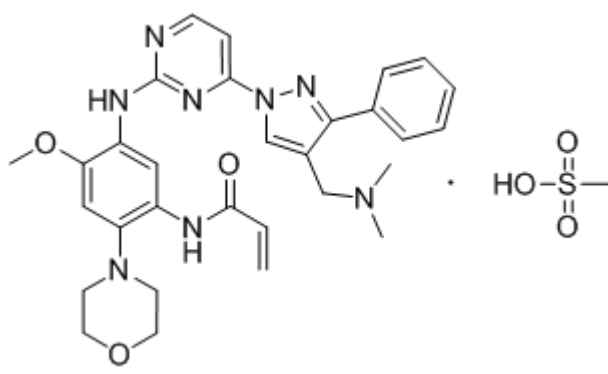
TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. 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:

[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 $5,614 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, y $21,585 \pm 0,2$ grados.

2. La sal de mesilato de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina es la forma cristalina (I) que tiene picos de difracción en un gráfico de PXRD (difracción de rayos X en polvo) presente en 2θ ángulos (theta) de $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, y $22,487 \pm 0,2$ grados.
3. La sal de mesilato de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina (I) tiene picos de difracción en un gráfico de PXRD presente en 2θ ángulos de $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $18,020 \pm 0,2$, $19,104 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, y $22,487 \pm 0,2$ grados.
4. La sal de mesilato de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un valor pico de transición endotérmica de 210 a 230 °C en un gráfico de DSC (calorimetría diferencial de barrido).

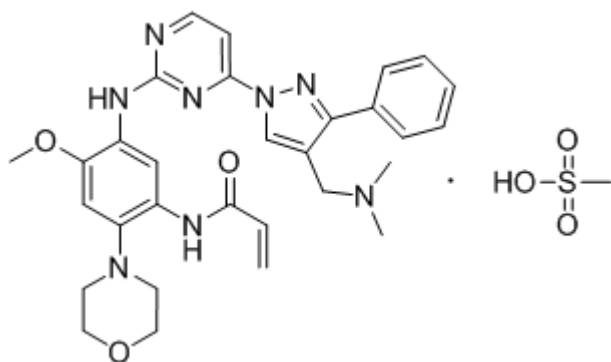
5. La sal de mesilato de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un valor pico de transición endotérmica de 217 ± 2 °C en un gráfico de DSC.

6. 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:

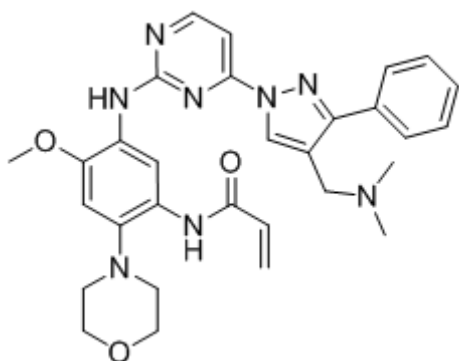
- (1) mezclar el compuesto que representa la siguiente Fórmula 2 y un único disolvente orgánico o un disolvente mixto, seguido por la adición de ácido metanosulfónico a este, para preparar una mezcla de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1; en donde el único disolvente orgánico es uno seleccionado del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona y acetato de etilo;
en donde el disolvente mixto es un disolvente mixto de agua y al menos un disolvente orgánico seleccionado de acetona y metiletilcetona; y

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

[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



7. El proceso de la reivindicación 6, en donde la relación de mezcla de agua y el disolvente orgánico es 1:1 a 1:10 en volumen.
8. El proceso de la reivindicación 6, en donde la etapa (1) se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 70 °C.
9. El proceso de la reivindicación 6, en donde la etapa (1) se lleva a cabo a una temperatura de 45 a 60 °C.
10. El proceso de la reivindicación 6, en donde el disolvente orgánico usado en la etapa (2) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona, y acetato de etilo.
11. El proceso de la reivindicación 6, en donde en la etapa (2), el disolvente orgánico se añade en un volumen que varía de 3 mL a 20 mL basado en 1 g del compuesto representado por la Fórmula 2.
12. Una composición farmacéutica que comprende la sal de mesilato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica para inhibir la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que tiene al menos una mutación en comparación con el EGFR de tipo silvestre, que comprende la sal de mesilato de

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

14. La sal de mesilato de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,48% a 3,19%.

15. La sal de mesilato de la reivindicación 14, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,70%.

16. La sal de mesilato de la reivindicación 2, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,48% a 3,19%.

17. La sal de mesilato de la reivindicación 16, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,70%.

18. La sal de mesilato de la reivindicación 4, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,48% a 3,19%.

19. La sal de mesilato de la reivindicación 18, en la que la forma cristalina (I) tiene un contenido de agua de 2,70%.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0011578
Recibo: 23-153748
Fecha: 24/02/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 797214
CUS: 1935482502

Patente PCT

SAL DE UN COMPUESTO DERIVADO DE AMINOPIRIDINA, UNA FORMA CRISTALINA DE ESTA, Y UN PROCESO PARA PREPARARLO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000