

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011578, por YUHAN CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SAL DE UN COMPUESTO DERIVADO DE AMINOPIRIDINA, UNA FORMA CRISTALINA DE ESTA, Y UN PROCESO PARA PREPARARLO", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2018/004473 del 18 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 887 el 28 de febrero de 2020 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.,

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°19616 de 30 de noviembre de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011578 el 24 de febrero de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 19 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 19 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011578 el 24 de febrero de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

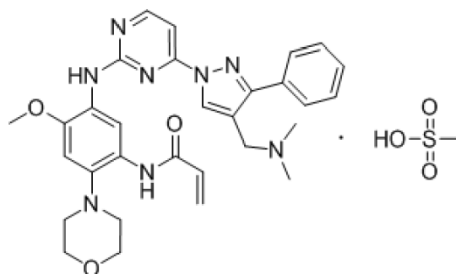
Objeto de la invención

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:

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

**Análisis de la oposición****Oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. LAFRANCOL S.A.S.,**

La sociedad opositora explica que la materia reclamada en esta solicitud carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento US2016102076, puesto que primero, revela los compuestos:

N- (3- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxifenil) acrilamida,
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxifenil) acrilamida,
N- (3- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) fenil) acrilamida,
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) fenil) acrilamida,
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -5-metilfenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4 - ((dimetilamino) metil) -3- (4-fluorofenil) -1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida,
N- (5- (4- (3-terc-butil-4 - ((dimetilamino) metil) -1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-morfolinofenilo) acrilamida
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -4-metoxifenil) acrilamida
N- (4-metoxi-3- (4- (3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) fenil) acrilamida,
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -5-metilfenil) acrilamida
N- (3- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -4-metoxifenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -2-morfolinofenil) acrilamida,
N- (2- (4-acetilpiperazin-1-il) -5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) fenilo) acrilamida,
N- (5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-morfolinofenilo) acrilamida,
N- (5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -2 - ((2-(dimetilamino) etil) (metil) amino) -4-metoxifenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1 -il) fenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4- (azetidin-1-ilmetil) -3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-(piperidin-1-ilo) fenil) acrilamida,
N- (5- (4- (4 - ((3-hidroxiacetidin-1-il) metil) -1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) -4-

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida

N- (5- (4- (4 - (((3R, 4S) -3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il) metil) -1H-pirazol-1-il) -5-metilpirimidin-2-ilamino) - 4-metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida,

N- (5- (4- (4 - ((dimetilamino) metil) -3-fenil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino) -4-metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida, entre otros.

Segundo, porque revela un método para tratar la enfermedad mediada por proteína quinasa en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación inicial o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal e inmune enfermedad.

Tercero, porque da a conocer un método para inhibir al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR de tipo salvaje, en una muestra biológica o en un paciente, que comprende poner en contacto la muestra biológica con el paciente o administrarle un compuesto de acuerdo con la reivindicación inicial, o una composición de este.

Y cuarto, porque revela una composición farmacéutica para tratar la enfermedad mediada por proteína quinasa, que comprende un compuesto de la reivindicación inicial como ingrediente activo.

El opositor considera que toda esa información es equivalente a lo presentado en esta solicitud, indicando que en la memoria descriptiva acá presentada se divulga un grupo de derivados de aminopirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para inhibir una o más proteínas quinasas y para tratar enfermedades y trastornos mediados por la proteína quinasa, por ejemplo, enfermedades y trastornos proliferativos celulares tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones, enfermedades cardiovasculares y enfermedades y trastornos neurodegenerativos. Así como composiciones y métodos para modular la actividad de los mutantes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o *Janus* quinasa 3 (JAK3). Además, se hace referencia a las formas de sal farmacéuticamente aceptables que incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Finalmente, la sociedad opositora concluye que la anterioridad referida aniquila el nivel inventivo de la solicitud de Expediente NC2019/0011578, pues una persona medianamente versada en materia de química farmacia podría derivar de forma evidente el compuesto pretendido, combinando las enseñanzas de US2016102076 con la información general disponible antes de la fecha de presentación de la solicitud.

Respuesta del solicitante a la oposición

El solicitante indica que:

El opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra comercializando el producto de la presente invención.

Asimismo, afirma que el opositor no ha identificado ningún aspecto de la referencia citada que tanto (i) indique a los expertos en la técnica que seleccionen el compuesto particular de las reivindicaciones de la presente solicitud para su uso en la formación de una sal del mismo, y (ii) sugiera que habría cualquier motivo para preparar la sal mesilato en particular entre el gran número de diferentes sales que enumera la referencia. Explica además que el mesilato se menciona solo una vez en la publicación No. 2016/0102076 en una lista de

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

docenas de posibles sales, y no está resaltada por la referencia en ningún aspecto, además que los ejemplos de la anterioridad no demuestran la preparación de ningún tipo de sal del compuesto reclamado - todos los ejemplos se refieren a la forma de base libre. Indica adicionalmente que la sal de mesilato actualmente reclamada proporciona efectos técnicos beneficiosos que confieren actividad inventiva, incluyendo, por ejemplo, mejor solubilidad, alta estabilidad, biodisponibilidad y escalabilidad (ver, por ejemplo, la solicitud PCT, en Resumen; página 5, párrafo [25]; página 15, sobre solubilidad; página 16 al principio de la página 18, sobre estabilidad). Por lo cual concluye que la inventiva de la presente reivindicación 1 sobre el documento US 2016/0102076 es evidente.

El solicitante insiste en que el oponente no ha proporcionado ninguna evidencia de que una forma cristalina del compuesto de la sal de mesilato pueda derivarse del documento US 2016/0102076, porque la referencia no describe una sal de mesilato del compuesto citado en las reivindicaciones de la presente invención, y ciertamente no describe ni sugiere una forma cristalina de la sal de mesilato. Se explica que como es bien entendido entre los expertos en la técnica, las formas cristalinas pueden variar ampliamente dependiendo de las condiciones específicas y los reactivos que se usan para formarlas.

Con respecto a la reivindicación 7, el solicitante indica que está dirigida a un proceso para preparar una forma cristalina de la sal de mesilato y que no hay ninguna divulgación en publicación US 2016/0102076 de un proceso para preparar cualquier forma cristalina, mucho menos un proceso para formar una sal de mesilato, o la formación de la forma cristalina específica de la sal de mesilato del compuesto relevante. Se concluye que después de revisar el documento citado, este no revela las características del capítulo reivindicatorio presentado originalmente, ni la presente invención como se está reclamando. Por lo cual finaliza asegurando que el documento citado por el Opositor, solo o en combinación, no enseña o sugiere la presente invención. Por lo cual, las reivindicaciones presentadas originalmente son inventivas.

Respuesta de la Oficina

En cuanto al argumento en donde el solicitante considera que el opositor no ha acreditado el legítimo interés para presentar la oposición objeto de análisis, por cuanto, en su sentir no se ha presentado una evidencia con la que confirme que está comercializando el producto que es objeto de reivindicación en la solicitud de patente tramitada bajo el radicado de la referencia, esta Oficina debe indicar que tal argumento no es de recibo y no tiene vocación de prosperar. En efecto, debe tenerse de presente que el legítimo interés en el marco de una oposición formulada respecto de una solicitud de patente de invención no se materializa o corresponde al hecho de que el opositor acredite adelantar la comercialización del producto cuya protección por la vía de patente se pretende, por el contrario, dicho legítimo interés tiene por finalidad permitir que aquella persona que considere que el mercado puede verse afectado con la concesión de la patente de invención pretendida pueda formular los argumentos mediante los cuales desvirtúe los requisitos de patentabilidad de la misma, situación que en suma puede representar la protección de su interés de poder realizar a futuro los actos descritos en el artículo 52 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

De igual forma, habrá de considerarse que el legítimo interés en la formulación de oposiciones en materia de solicitudes de patentes no se corresponde únicamente a la intención de obtener un beneficio propio para el opositor, sino, por el contrario, aquello desde la noción propia del interés legítimo se expresa en el hecho de buscar una protección de la comunidad en general que podría verse afectada con la concesión de una patente de invención que carezca de los requisitos de patentabilidad establecidos por el legislador andino, es por ello que el interés legítimo se vincula estrechamente con el

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

interés público; toda vez que como ya se dijo, con la concesión de una patente de invención que carece de los requisitos para su otorgamiento se afectaría la sociedad y al mercado mismo.

Por ello, esta Oficina encuentra que no es válido para desvirtuar la oposición formulada el hecho de que el solicitante considere en su sentir que no se evidencia la comercialización del producto que es objeto de reivindicación con la presente solicitud de patente por parte del opositor, por cuanto, como ya se dijo dicho interés si se encuentra acreditado; toda vez que como ya se dijo, el opositor para acreditar su legítimo interés no debe acreditar la comercialización del producto (situación que por demás afectaría la novedad de la solicitud bajo estudio), sino que además, la formulación de la oposición se expresa en el sentido de indicar que la concesión generaría un “detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia”, situación que se corresponde con el alcance de lo dicho con relación al artículo 52 de la norma andina en precedencia, es decir, su interés legítimo esta encausado a conservar la posibilidad de seguir ejecutando los actos descritos en dicha norma al eventualmente no concederse la solicitud de patente de invención.

Ahora, en lo referido al documento citado por parte de la sociedad opositora US20160102076, este Despacho considera que dicho documento es relevante para el análisis de nivel inventivo de la materia reclamada en esta solicitud, porque divulga de manera particular el compuesto el compuesto N-(5-(4-(4-((dimetilamino) metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-il-amino)-4-metoxi-2-morfolin fenil) acrilamida (pág. 52, columna izquierda, compuesto 11), en su forma base. Ahora bien, tal como lo indica el solicitante dicho documento no hace referencia a la obtención de una sal cristalina de mesilato, ni a su proceso de obtención, pese a esto resulta clave el hecho que la anterioridad incluya una sal del catión mesilato como posible sal farmacéuticamente aceptable [0323]. Por lo cual esta Oficina considera que el documento citado por el opositor es relevante y que en combinación con otras enseñanzas del estado del arte afecta el nivel inventivo de la materia reclamada. En este sentido se concluye que la Oposición presentada es fundada.

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:

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

D1¹ divulga compuestos derivados de fenilaminopirimidina, 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).

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

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

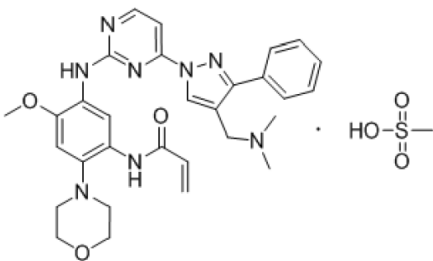
D3² divulga la sal de mesilato cristalina del compuesto N-(2-{2-dimetilaminoetil-metilamino} -4-metoxi-5 - {[4-(1-metilindol-3 -il)pirimidin-2-il]amino} fenil)prop- 2-enamida [Osimertinib mesilato] útil como inhibidor de EGFR (Pag, 42. Líneas 20-22, figuras, ejemplos, todo el documento).

Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

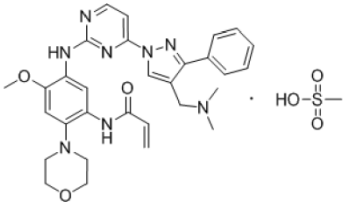
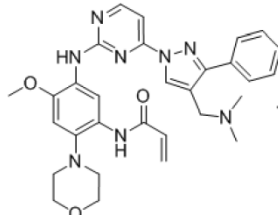
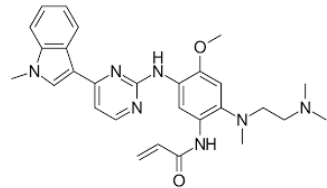
Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 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.

(Radicado N° NC2019/0011578 el 24 de febrero de 2023).

Características esenciales	D1	D3
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) 	Sal mesilato [0323] acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) pág. 52, compuesto 11 columna izquierda 	Sal de mesilato cristalina de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida Pag, 42. Líneas 20-22, figuras, ejemplos 

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



Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

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	--	en una forma cristalina que tiene picos de difracción de rayos X en polvo 5.6, 6.5, 10.2, 21.0, 13.5, 22.7, 19.3, 27.3, 15.7 and 19.9°. Pag 42 y 43
--	----	---

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de fenilaminopirimidina, 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, obtener una sal a partir de un catión de mesilato ya se encuentra divulgado en el mismo documento 1 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, el cual 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 (pág. 32, 42, 43, ejemplos y figuras).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener una sal de mesilato como lo propone el mismo D1 y además 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.

Adicionalmente el documento 1 divulga composiciones que comprenden derivados de fenilaminopirimidina como puede ser el Lazertinib junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (ver resumen y reivindicaciones 18 y 19).

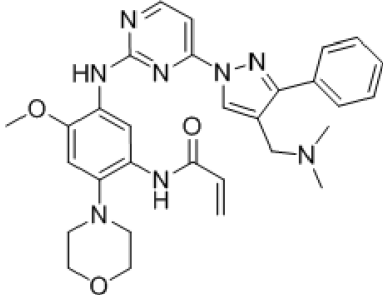
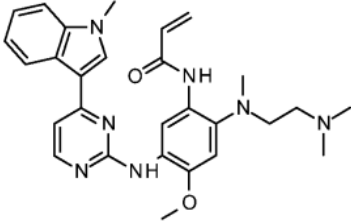
Por lo cual, las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 12 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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,

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

adición de ácido metanosulfónico a este [Fórmula 2]  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		 el solvente orgánico es acetona, etanol y acetato de etilo ejemplo 28A
(2) agregar un disolvente orgánico a la mezcla para cristalizar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1.		En un disolvente orgánico donde la mezcla se da la cristalización de la sal de mesilato

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga derivados de fenilaminopirimidina, 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 6 y el documento 1 consiste en que el proceso planteado para la obtención del compuesto Lazertinib 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, la obtención de una sal cristalina de mesilato para mejorar solubilidad y estabilidad a partir de la mezcla del compuesto base con una solución de ácido metanosulfónico, ya se encuentra divulgada en el documento 3 que se refiere de manera particular 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 (pág. 32, 42, 43, ejemplos y figuras) que comprende la mezcla del compuesto base con

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

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 11 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.

Respuesta a los argumentos del solicitanteRespecto a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son lo suficientemente claras y concisas, explica que no se tiene establecido un número exacto o específico de picos a incluir en la reivindicación para definir la sal cristalina. Particularmente menciona que:

“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”.

Frente a esta argumentación esta Oficina considera que la reivindicación 1 no es clara porque la información de picos de ángulos de difracción es escasa. En el campo de caracterización por XRPD de formas cristalinas es reconocido para el experto en la materia que la identificación del cristal requiere alta precisión y la selección de varios picos de XRPD representativos y característicos. Los expertos en la técnica saben que al elegir los picos característicos se deben considerar varios factores tales como el valor d, datos de ángulo bajo, intensidad, líneas características y forma del pico, etc. y deben considerar varios valores para lograr una caracterización inequívoca. Aun mas teniendo en cuenta que la información proporcionada en el espectro XRPD es compleja y es posible que exista inevitablemente información de interferencia, como picos de impurezas o mezclas de compuestos, por lo cual tres datos de picos de difracción en polvo es información insuficiente para la caracterización del cristal reclamado. El solicitante cita el Manual Andino y explica que allí no se exige un número de datos establecido. Frente a este punto se le aclara al solicitante primero, que el Manual es solo una guía y no representa jurisprudencia en Colombia, segundo que, aunque allí no se indique un número determinado de picos para polimorfos, si se hace manifiesta la importancia de otras técnicas analíticas que complementen los datos de difracción más aún en datos de difracción en polvo como es acá el caso y tercero que, de tenerse en cuenta que el Manual, tendría que considerarse que allí se muestran algunos ejemplos de reivindicaciones de polimorfos y en todos los casos el número picos es mucho mayor al presentado en esta solicitud, lo cual está en la misma dirección al requerimiento hecho por esta Oficina y es

Resolución N° 29236

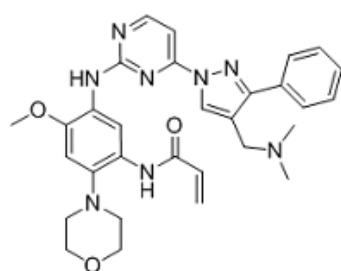
Ref. Expediente N° NC2019/0011578

que un total de tres picos de difracción en polvo para una sal cristalina resulta ser caracterización insuficiente y poco clara.

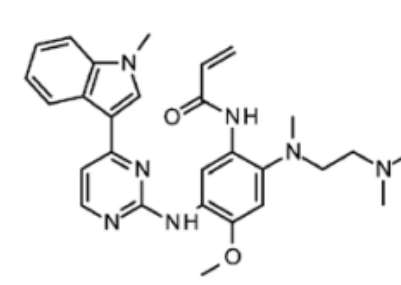
Respecto al análisis de nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

“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

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

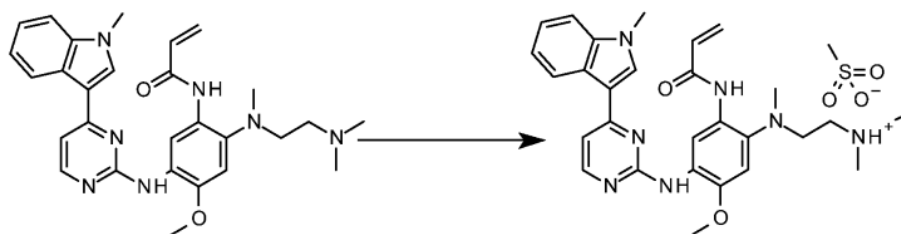
compuesto base que es estructuralmente diferente al de D1 (por ejemplo, el compuesto base de D3 carece de anillos de morfolina e imidazol de Lazertinib, e incluye un anillo de indol que no está presente en Lazertinib; la afirmación del examinador de que el compuesto de D3 es “equivalente al Lazertinib 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.”

Esta Superintendencia resalta primero que el solicitante en sus argumentos de respuesta ha olvidado que el análisis realizado por esta Oficina se fundamenta en el método problema solución, el cual requiere de la combinación de enseñanzas de dos documentos del estado de la técnica cercanos para evaluar si la materia reclamada es obvia. En este caso a partir de las enseñanzas de los documentos citados D1 y D3 se ha concluido que la materia reclamada es obvia y por lo tanto no es inventiva.

Recordemos que 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, 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 actividad y tiene una estructura cercana.

Lejos de tratarse de una combinación de enseñanzas caprichosa o impropia, la equivalencia o cercanía entre estas dos moléculas para el técnico medio en la materia es evidente porque ambas tienen actividad moduladora de ERGF, tal como lo reportan D1 y D3, y aunque puede pensarse que sus diferencias estructurales saltan a la vista, sus equivalencias estructurales también, puesto que ambas moléculas son derivadas de una estructura pirimidin-2-il-aminofenil-acrilamida.

Ahora bien, el documento 3 resulta relevante no solo por dicha equivalencia entre los compuestos Osimertinib y Lazertinib sino además porque da a conocer específicamente una sal de mesilato cristalina de Osimertinib, varias formas polimórficas, su proceso de obtención el cual comprende las mismas etapas del proceso reclamado en esta solicitud, esto es: la mezcla del compuesto base con una solución de ácido metanosulfónico en un solvente orgánico para la obtención del compuesto cristalino.



Ejemplo 28A: sal mesilato de V-f2-{2-dimetilaminoetil-metilamino}-4-metoxi-5-{[4-fl-metilindol-3-il)pirimidin-2-ilamino}fenil)prop-2-enamida.

Propone un procedimiento 1 donde a una solución agitada del compuesto base en etanol y acetato de etilo se le agrega una solución de ácido metanosulfónico EtOAc. La mezcla resultante se agita durante 1,5 horas y el sólido se filtra y se seca para dar la sal mesilato del compuesto en una forma sólida definida como Forma B polimórfica.

Se propone un segundo procedimiento 2 donde a una solución agitada del compuesto base en acetona y agua se le agrega una solución de ácido metanosulfónico en acetona.

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

La mezcla resultante se agita durante 1,5 horas y el sólido se filtra y se seca para dar la sal mesilato del compuesto en una forma sólida definida aquí Forma B polimórfica.

Además, el documento es relevante porque indica las ventajas de obtener un cristal. D3 (pág. 32) divulga que los materiales amorfos suelen ser difíciles de manipular y formular, proporcionan una solubilidad poco fiable y, a menudo, se encuentran inestables y químicamente impuros. Y que el experto en la materia apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, se pueden resolver los problemas anteriores. Por tanto, en la fabricación de composiciones de fármacos comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible, proporcionar el fármaco en una forma cristalina y estable. Lo cual es 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 documentado³, incluso para sales de mesilato, las cuales han demostrado ser especialmente convenientes⁴. En este orden de ideas, se reitera que la materia reclamada en esta solicitud resulta ser una alternativa obvia que no ofrece un efecto inesperado o sorprendente que pueda entenderse como un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011578 el 18 de octubre de 2019, tituló la invención como: “SAL DE UN COMPUESTO DERIVADO DE AMINOPIRIDINA, UNA FORMA CRISTALINA DE ESTA, Y UN PROCESO PARA PREPARARLO”. Sin embargo, no se acepta porque no hace referencia específica al cristal reclamado, y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “SAL DE MESILATO CRISTALINA DEL COMPUESTO N-(5-(4-(4-((DIMETILAMINO)METIL)-3-FENIL-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIMIDINA-2-ILAMINO)-4-METOXI-2-MORFOLINOFENILO) [LAZERTINIB], Y UN PROCESO PARA PREPARARLA”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la creación titulada “SAL DE MESILATO CRISTALINA DEL COMPUESTO N-(5-(4-(4-((DIMETILAMINO)METIL)-3-FENIL-1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIMIDINA-2-ILAMINO)-4-METOXI-2-MORFOLINOFENILO) [LAZERTINIB], Y UN PROCESO PARA PREPARARLA”.

³ 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>

⁴ Org. Proc. Res. Dev. 2000, 4, 5, 427–435 “Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities” Publication Date: July 19, 2000 <https://doi.org/10.1021/op000018u>

Resolución N° 29236

Ref. Expediente N° NC2019/0011578

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a YUHAN CORPORATION, y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de mayo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.05.30
17:01:36 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.