

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

Señor(a)  
ARAGON PHARMACEUTICALS INC.  
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

|                                     |                        |                               |   |             |  |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|---|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT                     | Patente de Modelo de Utilidad |   |             |  |
| Vía Nacional                        |                        |                               |   |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | PCT                    | Capítulo I                    | X | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2015/063667      |                               |   |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 3 de diciembre de 2015 |                               |   |             |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                   |                |                    |
|-------------------|----------------|--------------------|
| Descripción       | NC2017/0005573 | 5 de junio de 2017 |
| Reivindicaciones: | NC2017/0005573 | 5 de junio de 2017 |

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

|                |                                                                |                         |
|----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                | NC2017/0005573                                                 | 7 de septiembre de 2017 |
| Dibujos:       | NC2017/0005573                                                 | 5 de junio de 2017      |
| Prioridad(es): | 05/12/2014, EP (EUROPEAN PATENT ORGANIZATION(EPO)), 14196591.3 |                         |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

## 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 18 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0005573 de 7 de septiembre de 2017).

Título de la solicitud: "COMPOSICIONES ANTICANCERÍGENAS QUE COMPRENDEN 4-[7-(6-CIANO-5-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-3-IL)-8-OXO-6-TIOXO-5,7-DIAZASPIRO[3.4]OCT-5-IL]-2-FLUORO-NMETILBENZAMIDA Y UN COPOLÍMERO DE POLI(MET)ACRILATO" (NC2017/0005573 de 7 de septiembre de 2017).

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de ARN-509 que hagan posible la liberación rápida del fármaco, reducir la carga de píldoras para el paciente que padece cáncer y por tanto mejorar la adherencia y eficacia de la terapia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una dispersión sólida que comprende el ARN-509 (4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro Nmetilbenzamida) y un copolímero de poli(met)acrilato.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/14, A61K 9/20.

**4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal (d))**

El objeto de la reivindicación 15 no es patentable de acuerdo toda vez que menciona "administración oral" lo cual evoca un método de tratamiento.

**5. De la solicitud de patente**

**Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)**

La reivindicación 2 y 11 no adicionan valor a las características esenciales de la dispersión sólida reclamada, por lo cual se le sugiere al solicitante eliminarlas del capítulo reivindicatorio.

El término "ARN-509" usado a lo largo de capítulo reivindicatorio es arbitrario. Se sugiere reemplazarlos por su nombre IUPAC o su estructura química, así como se hizo en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 12 y 13 no son concisas pues el término "portador farmacéuticamente aceptable" no define adecuadamente cuales son los portadores a reivindicar ni sus proporciones. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias

Página 3 de 9

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

La reivindicación 7, hace referencia a Eudragit®, que es una marca registrada y por tanto no definen al producto porque su composición, ya que puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque definen la dispersión sólida en términos del proceso de obtención. Se recuerda a la solicitante que una composición se debe definir por la naturaleza y/o proporción de sus componentes y no por su proceso de obtención

**6. Determinación del Estado de la Técnica**

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 05/12/2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                              | Fecha de publicación |
|------|--------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2013184681 | Crystalline forms of an androgen receptor modulator | 12-12-2013           |
| D2   | US2014100256 | Formulations of enzalutamide                        | 10-04-2014           |

El documento D1 divulga formas cristalinas y amorfas del modulador de receptor de andrógenos 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide (Abstract).  
<https://register.epo.org/documentView?number=US.2013044116.W&documentId=id00000023328865>

El documento D2 divulga Formulaciones de enzalutamida y su uso para el tratamiento de desórdenes proliferativos (Abstract).  
<https://register.epo.org/application?documentId=EVVREOW7343FI4&number=EP13766437&lng=en&npl=false>

**7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

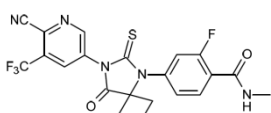
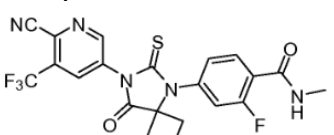
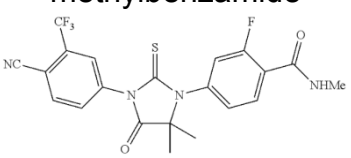
**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

**Nivel Inventivo composición (Art. 18 D486)**

La reivindicación 1 consiste en: “Una dispersión sólida que comprende el ARN-509 (4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-Nmetilbenzamida) y un copolímero de poli(met)acrilato (NC2017/0005573 de 7 de septiembre de 2017).

| <b>Características esenciales</b>                                                                                                                                                                                                                                          | <b>D1</b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b>D2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dispersión solida de (4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-Nmetilbenzamida) ARN-509 amorfa</p>  <p>y polimetacrilato</p> | <p>Composiciones de</p>  <p>(4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-Nmetilbenzamida) cristalino [0046]</p> | <p>Composición farmacéutica de 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide</p>  <p>Amorfa y polimetacrilato 0.5-7 partes por peso</p> <p>(Reiv. 3)[04][28]</p> |
| <p>Formulación de farmacéutica de ARN-509 amorfa y EUDAGIST® 1:1 A 1:5</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>Formulación en forma de tableta oral que comprende la forma cristalina del activo y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluentes y excipientes [0009][00140]-[00142]</p>                                                         | <p>Dispersión solida de enzalutamida amorfa 1-80% en y el polimetacrilato EUDRAGIST® [0056], [0057], [0069] 60% EUDRAGIST® (Tabla 2.1)</p>                                                                                                                                                                                       |

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga formas cristalinas y amorfas del modulador de receptor de andrógenos 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide y composiciones que la contienen (Abstract).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones solididad divulgadas en D1, consiste en el uso del polimetacrilato EUDAGIST® en la producción de la dispersión sólida.

El efecto que se logra por el hecho de incluir el uso el polimetacrilato EUDAGIST®, es que se obtienen formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral del modulador de receptor de andrógenos, las cuales que hacen posible la liberación rápida del fármaco, reducir la carga de píldoras para el paciente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar las composiciones de modulador de receptor de andrógeno cristalino conocidas en D1 para conseguir la liberación rápida del fármaco de las mismas, reducir la carga de píldoras para el paciente que padece cáncer y por tanto mejorar la adherencia y eficacia de la terapia?”.

Sin embargo, la utilización del polimetacrilato EUDRAGIT® en la dispersión sólida para conseguir la liberación rápida del fármaco, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere Formulaciones de enzalutamida y su uso para el tratamiento de desórdenes proliferativos (Abstract). [0056], [0057], [0069]

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la utilización del polimetacrilato EUDRAGIT® divulgada en el documento D2 en las composiciones de modulador de receptor de andrógeno divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-6 y 8-15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto / proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

Por otro lado, los resultados de ensayos de biodisponibilidad (pág. 46, líneas 15-25) no muestran un efecto sorprendente en comparación con la formulación tres que corresponde a una capsula de gelatina blanda, y es la que representa el estado de la técnica actual. El ejemplo uno y dos, corresponden a formas sólidas elaboradas con EUDRAGIT®. El ejemplo 1 muestra como resultado una biodisponibilidad mayor a la del ejemplo 3 a penas mayor un 2%. El ejemplo 2 que corresponde a una forma solida fabricada con la técnica de extrusión por fusión en caliente muestra como resultado una biodisponibilidad menor a la del ejemplo 3 en un 30%.

Así mismo, que teniendo en cuenta que el problema a técnico a solucionar es la necesidad de formulaciones que hagan más rápida la liberación del fármaco, los resultados de las pruebas de disolución mostradas en la página 69 del capítulo descriptivo, no muestran con que formulación están trabajando ni tampoco muestran un ejemplo comparativo con el estado de la técnica donde se sustente que efectivamente la(s) formulación(es) ensayadas muestran un perfil de disolución que indique que la liberación del fármaco en las formulaciones reclamadas en la invención están solucionando el problema técnico a solucionar.

Por otro lado, los resultados de ensayos de biodisponibilidad (pág. 46, líneas 15-25) no muestran un efecto sorprendente en comparación con la formulación tres que corresponde a una capsula de gelatina blanda, y es la que representa el estado de la técnica actual.

Así mismo, que teniendo en cuenta que el problema a técnico a solucionar es la necesidad de formulaciones que hagan más rápida la liberación del fármaco, los resultados de las pruebas de disolución mostradas en la página 69 del capítulo descriptivo, no muestran con que formulación están trabajando ni tampoco muestran un ejemplo comparativo con el estado de la técnica donde se sustente que efectivamente la(s) formulación(es) ensayadas muestran un perfil de disolución que indique que la liberación del fármaco en las formulaciones reclamadas en la invención están solucionando el problema técnico a solucionar.

## **8. Conclusión**

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

Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

Las reivindicaciones 1-6 y 8 -15 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 8 de este Oficio.

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que se afecta |
|------|--------------|----------------------------|-------------------------|
| D1   | WO2013184681 | 1-6 y 8 -15                | Nivel Inventivo         |
| D2   | US2014100256 | 1-6 y 8 -15                | Nivel Inventivo         |

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

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

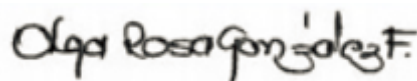
Oficio N° 7769

Ref. Expediente N° NC2017/0005573

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA**  
**DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ

Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA

Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA