

### REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato.
2. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dispersión consiste en 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato.
3. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida se ubica en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 5.
4. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida es de 1 : 2.
5. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida es de 1 : 1.
6. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida está presente en una forma amorfa.
7. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la dispersión es una solución sólida.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

8. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el copolímero de poli(met)acrilato es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1 : 1.
9. Una partícula que consiste en una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Una partícula que comprende una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula de conformidad con la reivindicación 9 u 10.
13. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 60 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
14. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 120 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
15. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 240 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
16. La formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada porque el peso de la dispersión sólida se encuentra en el intervalo de 20 a 40 % del peso total de la formulación.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

17. La formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizada además porque la formulación es una tableta.

18. Un proceso para preparar la dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende las etapas de mezclar el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato en un solvente adecuado y secar la mezcla por aspersion.

19. El proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el solvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol.

20. El proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque la relación peso : peso de diclorometano a metanol en la mezcla es de 5 : 5.

21. Un proceso para preparar una dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende las etapas de

- a) mezclar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y copolímero de poli(met)acrilato,
- b) opcionalmente mezclar los aditivos con la mezcla obtenida en la etapa a),
- c) calentar la mezcla así obtenida hasta obtener un fundido homogéneo,
- d) forzar el fundido de la etapa c) a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar el fundido hasta que solidifique.

22. Una combinación de una formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 y otro agente anticancerígeno.

23. La combinación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el otro agente anticancerígeno es un inhibidor de biosíntesis de andrógeno.

24. La combinación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el otro agente anticancerígeno es acetato de abiraterona.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

25. La combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizado porque además comprende prednisona.

P-13572

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0005573**  
Solicitud de patente a nombre de **ARAGON PHARMACEUTICALS INC.**

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 **ARAGON PHARMACEUTICALS INC.**, domiciliada en San Diego, CA, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7769** notificado mediante notificación electrónica el 25 de junio de 2018, relacionado con el concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta la solicitud presentada el 10 de septiembre de 2018 mediante la cual solicité una prórroga para dar respuesta al referido oficio, atentamente me permito manifestar que:

**1. Modificación al capítulo reivindicatorio**

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 un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 25 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, en atención a las amables observaciones del examinador se sustituyó la abreviatura “ARN-509” por el nombre químico correspondiente, es decir, el término ARN-509 se sustituyó por el término “4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida”. No obstante, se hace notar que el significado de dicha abreviatura también había sido establecido en la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase pagina 4, líneas 9 a 19).
- 1.2** Además, se adicionó la nueva reivindicación 5 con el propósito de reivindicar la modalidad preferente de la dispersión sólida de la invención en donde la relación

---

peso por peso de ARN-509 y copolímero de poli(met)acrilato es de 1:1. Dicha modalidad se encuentra debidamente sustentada por la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase página 6, líneas 19 a 22).

- 1.3** También se modificó la antigua reivindicación 7, que corresponde a la nueva reivindicación 8, con el propósito de reemplazar el nombre comercial Eudragit® L 100-55 por su correspondiente nombre genérico “*poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1 : 1*”. No obstante, se hace notar que el significado de dicho nombre comercial ya había sido establecido en la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase página 5, líneas 15 a 19).
- 1.4** Por otra parte, las antiguas reivindicaciones 8 y 9, que se encontraban dirigidas a las modalidades de la dispersión sólida de la invención que pueden obtenerse mediante secado por aspersión o por extrusión por fusión en caliente, no se presentan en esta oportunidad. Asimismo, tampoco se incluye la antigua reivindicación 15 dirigida a la formulación de la invención que es adecuada para la administración oral. Se aclara sin embargo que dicha eliminación no debe interpretarse de manera alguna como una renuncia del solicitante a la materia inventiva de dichas reivindicaciones.
- 1.5** Igualmente, se agregaron las nuevas reivindicaciones 13 a 15, las cuales hacen referencia a las modalidades preferentes de la formulación farmacéutica de la invención en donde la formulación comprende ARN-509 en una cantidad de 60 mg, 120 mg y 240 mg, respectivamente. Dichas modalidades se encuentran debidamente sustentadas por la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase página 20, líneas 4 a 12).
- 1.6** Además, se agregó la nueva reivindicación 16, la cual hace referencia a una modalidad preferente de la formulación farmacéutica de la invención en donde el peso de la dispersión sólida se encuentra en el intervalo de 20 a 40% del peso total de la formulación. Dicha modalidad se encuentra debidamente sustentada por la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase de la página 33, línea 22 a la página 34, línea 2).
- 1.7** También se agregó la nueva reivindicación 21, la cual se encuentra dirigida a un proceso para preparar una dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en términos de una secuencia lógica de etapas con sus correspondientes condiciones técnicas, las cuales se encuentran debidamente sustentadas por la descripción de la solicitud como se presentó

---

inicialmente (véase página 10, líneas 10 a 16).

- 1.8** Igualmente, se agregaron las nuevas reivindicaciones 22 a 25, las cuales hacen referencia a una combinación que comprende la formulación farmacéutica de la invención y otro agente anticancerígeno, que es preferiblemente un inhibidor de la biosíntesis de andrógeno, más preferiblemente es acetato de abiraterona y más preferiblemente contiene además prednisona. Se hace notar que dichas combinaciones se encuentran debidamente sustentadas por la descripción de la solicitud como se presentó inicialmente (véase de la página 20, línea 15 a la página 21, línea 1).
- 1.9** Finalmente, las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración y para ajustar la dependencia.

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

## **2. La materia inventiva del nuevo pliego reivindicatorio puede ser objeto de patentamiento**

El examinador señaló en su concepto técnico que el objeto de la antigua reivindicación 15 hacía referencia a la formulación en términos de la vía de administración que correspondería a materia no patentable según lo establecido en el artículo 20, literal (d), de la Decisión 486, por cuanto hace referencia a un método de tratamiento. Al respecto, se hace notar que, el pliego reivindicatorio ha sido modificado de forma que la antigua reivindicación 15 no se presenta en esta oportunidad.

Se hace notar que el objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 25 hace referencia a una dispersión sólida que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato, las partículas y formulaciones de la misma, así como al proceso de preparación de la misma y la combinación de la misma con otro agente anticancerígeno. Por lo tanto, ninguno de los productos o procesos del nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dentro de las excepciones de patentabilidad establecidas en el artículo 20 de la Decisión 486, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio puede ser objeto de patentamiento.

---

### 3. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones realizadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

No obstante, a continuación se desea dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

#### 3.1 Las reivindicaciones 2 y 11 adicionan valor a las características esenciales de la dispersión sólida reclamada

El examinador objeta que las antiguas reivindicación 2 y 11 no adicionan valor a las características esenciales de la dispersión sólida reclamada, por lo que sugiere eliminarlas del capítulo reivindicatorio. Al respecto, el solicitante respetuosamente disiente de la opinión del examinador y se permite manifestar que la reivindicación 1 y la reivindicación 11 contienen el término "*que comprende*" como enlace gramatical de la reivindicación, mientras que las reivindicaciones 2 y 10 contienen el término "*consiste*". Como se indica en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de este Despacho<sup>1</sup>, existe una diferencia en el alcance de estos términos dado que el primero corresponde a reivindicaciones de tipo abierto, mientras que el segundo corresponde a reivindicaciones de tipo cerrado. Así, en el caso del término "*comprende*" se entiende que pueden estar presentes componentes adicionales. Por lo tanto, en vista las diferencias aquí señaladas en cuanto al alcance de la reivindicación 1 en comparación con la reivindicación 2, y de la reivindicación 10 en comparación con la reivindicación 11, se solicita amablemente reconsiderar y retirar la objeción.

#### 3.2 El nuevo pliego reivindicatorio no contiene los términos ARN-509 y Eudragit®

El examinador objeta que el término "ARN-509" usado a lo largo del capítulo reivindicatorio es arbitrario y sugiere reemplazarlo por su nombre IUPAC o su estructura química, así como se hizo en la reivindicación 1. Al respecto se hace notar que, en respuesta a la amable sugerencia del examinador, en el nuevo pliego reivindicatorio se

---

<sup>1</sup> Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad. Enero 2014, pg. 74. Consultado en: [http://www.sic.gov.co/sites/default/files/files/Nuestra\\_Entidad/Publicaciones/Documento\\_Guia\\_de\\_Examen\\_de\\_Patentes\\_SIC\\_2016\\_10\\_26.pdf](http://www.sic.gov.co/sites/default/files/files/Nuestra_Entidad/Publicaciones/Documento_Guia_de_Examen_de_Patentes_SIC_2016_10_26.pdf)

---

sustituyó la abreviatura “ARN-509” por su correspondiente nombre químico, de manera que el término “ARN-509” se sustituyó por el término “4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida”. También se sustituyó el nombre comercial “Eudragit®” por su correspondiente nombre genérico “poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1 : 1”. Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

### **3.3 Las reivindicaciones 12 y 13 son concisas**

El examinador objeta que las reivindicaciones 12 y 13 no son concisas porque el término “*portador farmacéuticamente aceptable*” no estaría definiendo adecuadamente cuales son los portadores a reivindicar ni sus proporciones. Al respecto, se desea aclarar que el efecto técnico de la formulación farmacéutica de la presente invención no depende de la selección de los portador farmacéuticamente aceptable o excipientes, sino de la novedosa e inventiva dispersión sólida de ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia se encuentra en capacidad de reproducir adecuadamente la invención simplemente basándose en las características técnicas definidas para la dispersión sólida de ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato y sus conocimientos técnicos en cuanto a los portadores farmacéuticamente aceptables que serían apropiados para llevar a cabo una formulación farmacéutica a partir de dicha dispersión sólida. Por lo tanto, se hace notar que la sugerencia del examinador de definir determinados portadores farmacéuticamente aceptables para la formulación farmacéutica limitaría injustificadamente el alcance de la protección que se encuentra soportada por los ejemplos de la solicitud. En consecuencia, en vista de las aclaraciones aquí realizadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

### **3.4 La dispersión sólida de la invención se define en términos de sus características técnicas esenciales**

El examinador objeta que las antiguas las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque definen la dispersión sólida en términos del proceso de obtención y señala que una composición se debe definir por la naturaleza y/o proporción de sus componentes y no por su proceso de obtención. Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con la opinión del examinador, el nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado de forma que no contiene dichas reivindicaciones, con lo cual no da lugar a la objeción.

---

#### 4. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de la dispersión sólida de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2013184681 (D1), y US2014100256 (D2). En particular, el examinador señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones sólidas divulgadas en D1 consiste en el uso del polimetacrilato EUDAGIST® en la producción de la dispersión sólida. Además, el examinador considera que la utilización del polimetacrilato Eudragist® en la dispersión sólida de un modulador de receptor de andrógenos para conseguir una mayor estabilidad y un tiempo de almacenamiento más prolongado ya se encuentra divulgada en el documento D2, por lo que concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia llegaría al objeto de la reivindicación de manera obvia.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

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

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias que existen entre las dispersiones sólidas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-n-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato de la presente solicitud con respecto al previo citado por el examinador, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado al artículo de la presente solicitud, las cuales no podrían haber sido derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados por el examinador, ya sea tomándolas de manera independiente o en combinación, para así hacer evidente la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que, contrario a lo señalado por el examinador, la diferencia entre invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones sólidas

---

divulgadas en D1 **no** consiste en el uso de Eudragist®. Por el contrario, la diferencia entre la presente invención y D1 es que el objeto de la presente solicitud es una **dispersión sólida** de ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato, que puede ser Eudragist®.

En contraste, D1 no contiene enseñanza alguna con respecto al desarrollo de dispersiones sólidas. D1 tampoco contiene enseñanza alguna con respecto a un copolímero de poli(met)acrilato, y mucho menos contiene enseñanzas con respecto a incluir un copolímero de poli(met)acrilato en una dispersión sólida. Por lo tanto, D1 carece de enseñanza o motivación alguna que pudiera conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia a desarrollar dispersiones sólidas de ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato como las de la presente solicitud.

Tal como se divulga en la descripción de la presente solicitud (véase página 5, líneas 1 a 7), el problema planteado por la solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación de ARN-509 que tenga mayor estabilidad y, por lo tanto, un tiempo de almacenamiento más prolongada, así como proporcionar una formulación que permita una menor carga pílidas para el paciente, lo que a su vez proporciona una mayor adherencia del paciente al tratamiento y una mayor eficacia del mismo.

Este problema técnico es resuelto por la presente solicitud mediante la formulación de ARN-509 como una dispersión sólida con un copolímero de poli(met)acrilato, tal como se divulga, por ejemplo, en los datos de las Tablas A y A para polvos de la dispersión sólida de ARN-509 y Eudragist®, y por ejemplo en las Tablas 1, 2 y 3 para las tabletas que comprenden una dispersión sólida de ARN-509 y Eudragist®, en donde se muestran los datos de estabilidad recolectados durante varios meses (hasta 12 meses) para diferentes condiciones de almacenamiento.

Por su parte, D1 se relaciona principalmente con formas cristalinas de ARN-509 y con formulaciones farmacéuticas que comprenden dichas formas cristalinas (véase por ejemplo la sección “Campo de la invención” en la página 1). En D1 el problema de la estabilidad se aborda únicamente con respecto a las formas cristalinas de ARN-509 (véase párrafos [0054] - [00110] y el Ejemplo 6). Además, D1 solo divulga datos de la estabilidad de las formas cristalinas de ARN-509 durante un período de *“al menos una semana”* o *“12 días”*.

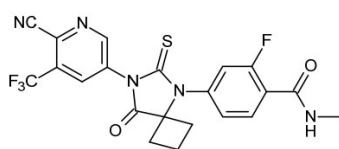
Por lo tanto, es evidente que en D1 no se describe la estabilidad de ARN-509 en forma formulada y que D1 tampoco divulga enseñanzas con respecto a la estabilidad a largo plazo en términos de varios meses.

Con respecto al documento D2, el examinador indica que D2 describe el uso de Eudragit® en dispersiones sólidas para lograr una mayor estabilidad y un mayor tiempo de almacenamiento.

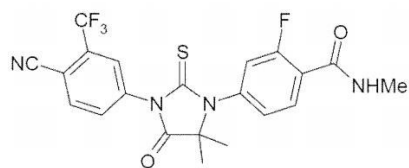
Al respecto, es importante resaltar que, al evaluar el nivel inventivo de una solicitud, la pregunta que debe hacerse no es si la persona del oficio normalmente versada en la materia podría explorar una cierta modificación, sino más bien si la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a explorar una cierta modificación con una probabilidad razonable de éxito. Para que la solicitud resulte obvia entonces se debe demostrar que la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría un incentivo o motivación razonable para explorar una cierta modificación. Así, es necesario preguntarse *¿Por qué la persona del oficio recurriría a D2?* y *¿Cuál sería el incentivo para que persona del oficio recurriera a D2?* Por el contrario, pareciese que el examinador está haciendo un enlace artificial entre D1 y D2 que solo podría hacerse de manera retrospectiva después de haber tenido acceso a las enseñanzas divulgadas en la presente solicitud, lo cual, por supuesto, no está permitido para el análisis de nivel inventivo.

Pero suponiendo que, hipotéticamente, la persona del oficio normalmente versada en la materia recurriera en efecto a D2, aun así, no existe en D2 una enseñanza o motivación clara e inequívoca que pudiera conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia de manera clara y directa a la presente invención, al menos por los motivos expuestos a continuación.

En primer lugar, D2 se refiere a la enzalutamida, la cual como se observa a continuación es estructuralmente diferente al ARN-509:



**ARN-509**



**Enzalutamida**

En segundo lugar, D2 no contiene enseñanza alguna con respecto al ARN-509, ni mucho menos enseña que el ARN-509 pueda formularse como una dispersión sólida, y mucho menos que pueda formularse como una dispersión sólida con Eudragist®.

Además, D2 no aborda el problema de la estabilidad a largo plazo durante el almacenamiento ni mucho menos evalúa la estabilidad durante el almacenamiento

---

prolongado en términos de varios meses. La única enseñanza con respecto al almacenamiento durante un período de tiempo se menciona en los Ejemplos 26 y 28 en donde se menciona un almacenamiento de 1 mes para la enzalutamida, y no para ARN-509. Por lo tanto, como se indicó anteriormente, es evidente que D2 no proporciona enseñanza alguna sobre la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo en términos de varios meses, como por ejemplo durante 6 meses o durante incluso más tiempo, y ciertamente no proporciona enseñanza alguna de cómo lograr la estabilidad de almacenamiento a largo plazo para el ARN-509, y mucho menos para el ARN-509 en forma formulada.

Por lo tanto, aun si la persona del oficio normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas combinadas de D1 y D2, dicha combinación no le proporcionarían una expectativa razonable para pueda obtener una dispersión sólida estable de ARN-509, y mucho menos para obtener una dispersión sólida estable de ARN-509 y Eudragist®, y ciertamente las enseñanzas de D1 y D2 no le proporcionarían una expectativa razonable de éxito para obtener una dispersión sólida de ARN-509 y Eudragist® que sea estable durante un período prolongado de tiempo, tal como durante varios meses.

Por lo tanto, en vista de las aclaraciones aquí realizadas, es posible determinar que la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 25 es inventiva puesto que representa un efecto técnico y una ventaja técnica que no podrían haber sido derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas descritas en los documentos D1 y D2, de forma que es evidente que el desarrollo de la presente invención significó un avance inventivo para el campo técnico de la invención.

#### **4.1 El nivel inventivo de la formulación esta soportado por los resultados de los ensayos de biodisponibilidad**

En su concepto técnico el examinador se refiere a los resultados de los ensayos de biodisponibilidad que se divulgan en las páginas 44 a 47 de la descripción de la solicitud y afirma que no muestran un efecto sorprendente. El examinador también menciona algunos porcentajes, pero no indica cómo obtuvo dichos porcentajes. Al parecer, el Examinador se refiere a los valores de  $C_{m\acute{a}x}$ . Sin embargo, es importante destacar que los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  no son los únicos valores que deben tenerse en cuenta para analizar los resultados de biodisponibilidad. Los valores de AUC representan la concentración del fármaco a lo largo del tiempo y, a partir de los datos de la tabla de la página 46, se muestra que las dispersiones sólidas de la invención muestran un valor de  $AUC_{\acute{u}ltima}$  que está dentro del rango de bioequivalencia del 80% al 125%, en comparación con la formulación 3 de referencia. No sería posible para la persona del oficio normalmente versada en la materia predecir que las formulaciones sólidas, es decir, las tabletas, que contienen el

---

ARN-509 en forma sólida, es decir, como una dispersión sólida en Eudragit®, serían capaces de alcanzar valores de AUC bioequivalentes en comparación con una formulación en la que el ARN-509 está formulado como una solución (cápsulas de gelatina blanda). Además, con las dispersiones sólidas de la presente invención fue posible formular al menos el doble de la dosis de las cápsulas de gel blando en una sola tableta: las formulaciones 1 y 2 contienen 60 mg de ARN-509 por tableta, mientras que las cápsulas de gel suave solo contienen 30 mg por cápsula. Así, es evidente que con la presente invención fue posible reducir la carga de la píldora para el paciente.

Por lo tanto, es posible afirmar que los datos divulgados por la presente solicitud soportan el nivel inventivo de la presente solicitud.

#### **4.2 El nivel inventivo de la formulación esta soportado por los resultados de las pruebas de pruebas de disolución**

El Examinador también se refiere en su concepto técnico a los datos de disolución y establece que la descripción de la solicitud no muestra qué formulación se está probando. Al respecto, se llama la atención del examinador a la página 56, líneas 12 a 13 de la descripción de la solicitud en donde se divulga que: *"Se efectuaron las pruebas de estabilidad a las tabletas que anteceden almacenadas en botellas de HDPE con desecante (gel de sílice)"*. Es decir, que se probaron las tabletas de la prueba inmediatamente anterior.

Además, los datos de la Tabla 4 muestran que *"No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento del producto farmacológico a las diferentes condiciones de almacenamiento"* (véase página 69, líneas 14 a 16 de la descripción). Los datos muestran una liberación de más del 80% a los 15 minutos, independientemente de las condiciones de almacenamiento.

Por lo tanto, es posible afirmar que los datos de las pruebas de disolución divulgados por la presente solicitud soportan el efecto técnico de la formulación de la invención, así como su nivel inventivo.

#### **5. Pago de tasas**

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta tasa por 5 reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número mayor de cláusulas que el estudiado anteriormente.

---

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

## 6. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 25 puede ser objeto de patentamiento según el artículo 20 de la Decisión 486/00 y que cumple con los requisitos de claridad, concisión y nivel inventivo, tal como se definen en los artículos 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada “COMPOSICIONES ANTICANCERÍGENAS QUE COMPRENDEN 4-[7-(6-CLANO-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” a nombre de ARAGON PHARMACEUTICALS INC..

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir **otro examen de fondo** con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a 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.

---

## 7. Anexos

- 7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye **25** reivindicaciones.
- 7.2 Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.
- 7.3 Comprobante de pago de tasa por 5 reivindicaciones adicionales.

Señor Director,

  
CAROLINA DAZA MONTALVO  
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle  
TP-141563 CSJ  
[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

**[www.clarkemodet.com](http://www.clarkemodet.com)**

---

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

### REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato.
2. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dispersión consiste en 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato.
3. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida se ubica en el intervalo de 1 : 1 a 1 : 5.
4. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida es de 1 : 2.
5. La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación peso por peso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida : copolímero de poli(met)acrilato en la dispersión sólida es de 1 : 1.
6. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida está presente en una forma amorfa.
7. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la dispersión es una solución sólida.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

8. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el copolímero de poli(met)acrilato es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1 : 1.
9. Una partícula que consiste en una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. Una partícula que comprende una dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. Una formulación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una partícula de conformidad con la reivindicación 9 u 10.
13. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 60 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
14. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 120 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
15. La formulación farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 11 o 12, caracterizada porque la formulación comprende 240 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.
16. La formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada porque el peso de la dispersión sólida se encuentra en el intervalo de 20 a 40 % del peso total de la formulación.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

17. La formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizada además porque la formulación es una tableta.

18. Un proceso para preparar la dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende las etapas de mezclar el 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y un copolímero de poli(met)acrilato en un solvente adecuado y secar la mezcla por aspersion.

19. El proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el solvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol.

20. El proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque la relación peso : peso de diclorometano a metanol en la mezcla es de 5 : 5.

21. Un proceso para preparar una dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende las etapas de

- a) mezclar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida y copolímero de poli(met)acrilato,
- b) opcionalmente mezclar los aditivos con la mezcla obtenida en la etapa a),
- c) calentar la mezcla así obtenida hasta obtener un fundido homogéneo,
- d) forzar el fundido de la etapa c) a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar el fundido hasta que solidifique.

22. Una combinación de una formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 y otro agente anticancerígeno.

23. La combinación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el otro agente anticancerígeno es un inhibidor de biosíntesis de andrógeno.

24. La combinación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el otro agente anticancerígeno es acetato de abiraterona.

P-13572

Respuesta a Oficio No. 7769 de 2018

25. La combinación de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizado porque además comprende prednisona.



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado: NC2017/0005573**

**Recibo: 18-82813**

**Fecha: 31/10/2018**

**CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**

**CC: 66.783.790**

**Pago PSE No: 229558**

**CUS: 381619571**

Patente PCT

COMPOSICIONES ANTICANCERÍGENAS QUE COMPRENDEN

4-[7-(6-CIANO-5-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-3-IL)-8-EXO-6-TIOXO-5,7-DIAZASPIRO[3.4]OCT-5-IL]-2-FLUORO-NMETILBENZAMIDA Y UN COPOLÍMERO DE POLI(MET)ACRILATO?

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                                                                        | Cant. | Val. Unit.   | Subtotal     |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)                                               | 1     | \$ 1,053,500 | \$ 1,053,500 |
| 2     | 50005-01-02 | Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET) | 5     | \$ 38,500    | \$ 192,500   |
| TOTAL |             |                                                                                                                            |       |              | \$ 1,246,000 |