

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 California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **635** notificado electrónicamente el 23 de enero de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintiún (21) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 No se incluyen las reivindicaciones 22 a 25.

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

2. Pago de tasas

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

3. Nivel Inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 21 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2013/184681 (D1) y US2014100256 (D2).

En este sentido, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

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

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

El Examinador proporciona los siguientes comentarios en relación con los argumentos previamente presentados: *"Si bien es cierto el documento D1 no divulga la totalidad de las características reclamadas, si constituye el documento más cercano a la invención al divulgar composiciones que comprenden el compuesto 4-[7-(6-ciano-5trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-Nmetilbenzamida. Este documento afecta el nivel inventivo de la solicitud en combinación con las enseñanzas del documento D2, el cual divulga una dispersión sólida que comprende un compuesto benzamida como inhibidor de receptor de señalización de andrógeno de estructura muy similar al compuesto 4-[7-(6-ciano-5-*

trifluorometilpiridin-3il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el que se divulga que estas composiciones presentan una mayor estabilidad y por tanto un mayor tiempo de almacenamiento" (Página 4 del oficio que se contesta).

En respuesta a ello, el solicitante respetuosamente manifiesta no poder estar de acuerdo con este razonamiento por las siguientes razones:

Como se indica en la descripción de la presente solicitud (véase página 5, líneas 1 a 7), el problema subyacente a la presente invención consiste en la necesidad de proporcionar una formulación de ARN-509 con estabilidad mejorada y, por lo tanto, un tiempo de almacenamiento más prolongado, así como proporcionar una formulación que permita una carga de píldoras reducida para el paciente. Una carga de píldoras reducida proporciona una mayor adherencia a la terapia y eficiencia de la terapia.

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 B 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 6 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 la estabilidad de las formas cristalinas de ARN-509 (véase párrafos [0054] - [00110] y el Ejemplo 6). Además, D1 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 describe problemas potenciales con la estabilidad de ARN-509 en forma formulada.

De este modo, una persona versada en el campo de la presente solicitud a partir de D1 **no** estaría motivada para buscar una solución para un problema de estabilidad. D1 **no** proporciona un incentivo para eso.

Al evaluar el nivel inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si la persona experta podría realizar una modificación, sino más bien si la persona experta **realizaría** una modificación. La persona experta **siempre necesita tener un incentivo**, una motivación para realizar una cierta modificación.

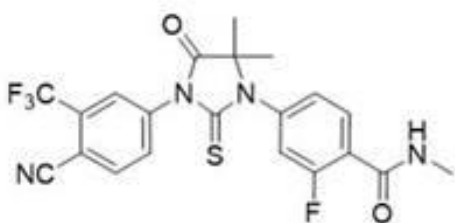
Basado en la divulgación de D1, el experto no está motivado para buscar una solución para un problema de estabilidad con las formulaciones ARN-509. Y D1 ciertamente no proporciona dirección alguna sobre lo que podría ser una solución potencial. Por lo tanto, D1 no proporciona expectativa alguna razonable de éxito para resolver el problema (no reconocido).

De esta manera, con base en D1, no hay motivación alguna para que una persona experta recurra a D2. El Examinador sólo puede haber citado D2 después de haber leído la presente solicitud, por lo tanto, con el uso de la **retrospectiva**, lo cual **no está permitido**. El Examinador no ha proporcionado razón alguna por la cual la persona experta combinaría D1 con D2. Entonces, sólo por esta razón, la objeción al nivel inventivo se vuelve discutible.

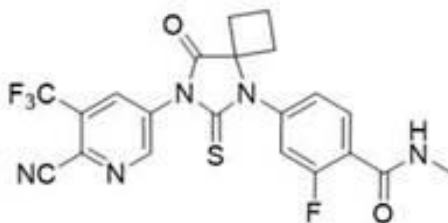
No obstante, únicamente por el bien de la argumentación, suponiendo hipotéticamente que la persona experta recurriría a D2 (lo cual el solicitante niega), aun así, el experto no sería guiado directamente y sin ambigüedad hacia la presente invención y ciertamente no habría expectativa alguna razonable de éxito.

En primer lugar, D2 es completamente silencioso con respecto al ARN-509, por lo que de D2 la persona experta no puede sacar conclusión alguna para ARN-509, y ciertamente con ninguna expectativa razonable de éxito.

En la acción oficial que se contesta, el Examinador afirma que D2 revela una estructura similar al presente ARN-509. Sin embargo, las estructuras de Enzalutamida y ARN-509 **difieren de dos maneras significativas**.



Enzalutamida



ARN-509

Primero, el núcleo de tiohidantoína de la Enzalutamida tiene dos grupos metilo en la posición 5. En contraste, el núcleo de tiohidantoína del ARN-509 se une a un anillo de ciclobutano para formar un heterociclo espiro-bicíclico. Por lo tanto, ARN-509 tiene **un anillo adicional** en comparación con la Enzalutamida, *una diferencia estructural sustancial*. Adicionalmente, el ARN-509 tiene un heterociclo, véase el anillo de piridina en el lado izquierdo de la molécula, mientras que la Enzalutamida tiene un anillo de fenilo en dicha posición.

El experto no puede predecir cómo estas diferencias estructurales afectarán el comportamiento del ARN-509 cuando se formula en una dispersión sólida.

Dado que D2 es completamente silencioso con respecto al ARN-509, y dadas las diferencias estructurales descritas anteriormente, no existe una expectativa razonable de éxito para el experto en dispersiones sólidas con ARN-509, y mucho menos dispersiones sólidas de ARN-509 y un copolímero de poli(met)acrilato.

Por lo tanto, también por estas razones, la objeción al nivel inventivo se convierte en discutible.

Además, el Examinador declara que D2 revela que las composiciones descritas allí presentan una mayor estabilidad y, por tanto un mayor tiempo de almacenamiento. Sin embargo, es importante señalar que D2 **no proporciona** ejemplo alguno de estabilidad a largo plazo para una dispersión sólida con Eudragit. Por el contrario, los datos en la Tabla 9.1 muestran que la dispersión sólida de Eudragit exhibe una concentración disminuida de Enzalutamida en solución después del punto de tiempo de 40 minutos.

Al observar los datos en la presente solicitud de disolución, comenzando en la página 46, y en la Tabla 4, comenzando en la página 68, está claro que las presentes formulaciones no tienen tal caída. Por el contrario, los datos muestran que se alcanza una disolución >95% y esto bajo diferentes condiciones de almacenamiento, incluidas las condiciones de almacenamiento de hasta 6 meses. Este resultado mejorado no podría haberse deducido de la divulgación de D2.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, es claro que los documentos citados no indican a la persona experta 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, tal como se reclama en la reivindicación 1, así como tampoco una formulación farmacéutica y un proceso para

preparar la dispersión sólida como los divulgados en esta solicitud. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-21 no carecen de actividad inventiva en relación con el estado de la técnica citado.

De esta forma, las reivindicaciones 1 a 21 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

4. Conclusión

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

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

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.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

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 está 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.

8. La dispersión sólida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada 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 o 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.

17. La formulación farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizada 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 porque el solvente adecuado es una mezcla de diclorometano y metanol.
20. El proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado 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
- 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 un copolímero de poli(met)acrilato,
 - opcionalmente mezclar los aditivos con la mezcla obtenida en la etapa a),
 - calentar la mezcla así obtenida hasta obtener un fundido homogéneo,
 - forzar el fundido de la etapa c) a través de una o más boquillas; y
 - enfriar el fundido hasta que solidifique.