

159 159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-001317- -00011-0000

Fecha: 2008-03-14 17:02:18 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tipo: PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO  
Tipo de RESOLUTOREQUE Folios: 3

As. 04.496

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 01 001 317 – solicitud de patente de invención a favor  
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 14041 del 8 de noviembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2046 notificado por fijación en lista de fecha 08 de noviembre de 2007, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 2 de enero de 2008.

En primer lugar el examinador objeta la claridad de las reivindicaciones porque la reivindicación 1 menciona proporciones en peso de alcohol y de solvente éster. Al respecto el solicitante quisiera anotar que lo anterior no es cierto; al leer cuidadosamente la reivindicación 1, el técnico con habilidad ordinaria en la materia verá que la misma dice a la letra: "[...] 30% o menos peso de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación [...]". De lo anterior queda claro que la reivindicación 1 enseña porcentajes en peso a volumen, no en peso a peso como lo afirma el examinador, y por lo tanto el capítulo reivindicatorio es perfectamente claro.

S

Se le solicita entonces, respetuosamente, al señor examinador que tenga un poco más de cuidado al leer la solicitud, puesto que errores como este afectarían injustificadamente los intereses del solicitante.

Por otro lado el señor examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y D2. Sostiene el señor examinador que la única diferencia entre la materia reivindicada y las anterioridades citadas es la presencia de un solvente éster, lo cual no presenta ninguna ventaja técnica comprobada por sobre las formulaciones del arte previo. Al respecto el solicitante quisiera anotar que el requisito de altura inventiva no exige que se demuestren las ventajas técnicas o los efectos inesperados obtenidos con la invención, todo lo que se requiere es que la invención no resulte obvia por sobre lo divulgado por el arte previo. Nada en el arte previo enseña o sugiere el uso de ésteres solventes en formulaciones de fulvestrant.

El técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que los sistemas solventes tienen propiedades específicas que no son predecibles. El agregar un éster solvente a un sistema de alcohol y aceite de ricino no garantiza que la formulación preserve su estabilidad. Nada en D1 ni D2 enseña, sugiere o motiva al técnico con habilidad ordinaria en la materia a adicionar un éster solvente. Nada en D1 ni D2 enseña o sugiere que la formulación de fulvestrant con alcohol y aceite de ricino preserve su estabilidad en presencia de un éster solvente.

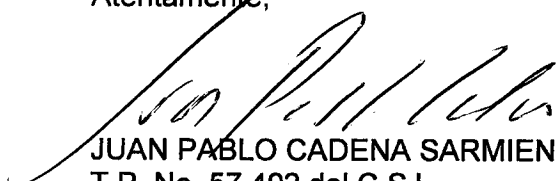
Puesto que la formulación de la solicitud no ha sido enseñada o sugerida por el arte previo, y que nada en dicho arte previo enseña o sugiere que tales formulaciones sean químicamente estables, no hay base alguna que le permita al técnico con habilidad en la materia derivar la incorporación de ésteres solventes a las formulaciones de fulvestrant, alcohol y aceite de ricino. Si el técnico no puede derivar la incorporación de ésteres solventes en formulaciones de fulvestrant, alcohol y aceite de ricino entonces es claro que el arte previo no puede afectar la altura inventiva de la solicitud

solamente por mencionar formulaciones de fulvestrant, alcohol y aceite de ricino.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, en base al nuevo capítulo reivindicatorio presentado y a los argumentos anteriores ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de claridad y además los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,

  
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO  
T.P. No. 57.492 del C.SJ.  
C.C. 80.410.337 de Usaquén  
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, marzo 14 de 2008

CH  
anexos



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 9/08, 47/14, 47/44, 31/70, 31/365</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>A1</b> | <b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/27906</b><br><b>(43) International Publication Date:</b> 10 June 1999 (10.06.99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/US98/19016<br><b>(22) International Filing Date:</b> 14 September 1998 (14.09.98)<br><br><b>(30) Priority Data:</b><br>60/067,374 3 December 1997 (03.12.97) US<br>9809792.6 7 May 1998 (07.05.98) GB<br><br><b>(71) Applicants (for all designated States except US):</b> MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). MERIAL LLC [US/US]; 2100 Ronson Road, ISD - 200F, Iselin, NJ 08830-3077 (US).<br><br><b>(72) Inventors; and</b><br><b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> WILLIAMS, James, B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). CHERN, Rey, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).<br><br><b>(74) Common Representative:</b> MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). |           | <b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br><i>With international search report.</i> |
| <b>(54) Title:</b> LONG ACTING INJECTABLE FORMULATIONS CONTAINING HYDROGENATED CASTOR OIL<br><br><b>(57) Abstract</b><br><br>This invention relates to novel, long-acting injectable formulations. These formulations comprise: (a) a therapeutic agent selected from the group consisting of, e.g., insecticides, acaricides, parasiticides, growth enhancers and oil-soluble NASIDS; (b) hydrogenated castor oil and (c) a hydrophobic carrier comprising: (i) triacetin, benzyl benzoate or ethyl oleate or a combination thereof; and (ii) acylated monoglycerides, propyl dicaprylates/dicaprates or caprylic/capric acid triglycerides or a combination thereof. Also provided herein is a method for the treatment or prevention of various disease states by the parental administration of the invention formulations.              |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

D3

162

162

03

163  
163

insect pests. Insect growth regulators are described, for example, in U.S. Patent 3,748,356; U.S. patent 3,818,047; U.S. Patent 4,225,598; U.S. Patent 4,798,837; and U.S. Patent 4,751,225, as well as in EP 179,022 or U.K. 2,140,010. Again, it would be well within the skill level of the  
5 practitioner to decide which individual compounds can be used in the inventive formulation.

Estrogens, progestins, and androgens refers to classes of chemical compounds which are also well known to a practitioner in this art. In fact, estrogens and progestins are among the most widely  
10 prescribed drugs and are used, for example, alone or in combination for contraception or hormone replacement therapy in post menopausal women. Estrogens and progestins occur naturally or are prepared synthetically. This class of compounds also includes estrogens or progesterone receptor antagonists. Antiestrogens, such as tamoxifen  
15 and clomiphene, are used to treat breast cancer and infertility. Antiprogestives are used as contraceptives and anticancer drugs, as well as to induce labor or terminate a pregnancy.

The androgens and antiandrogens structurally related to the estrogens and progestins as they are also biosynthesized from  
20 cholesterol. These compounds are based on testosterone. Androgens are used for hypogonadism and promote muscle development. Antiandrogens are used, for example, in the management of hyperplasia and carcinoma of the prostate, acne, and male pattern baldness as well as in the inhibition of the sex drive in men who are sex  
25 offenders. Estrogen, progestins, and androgens are described, for example, in "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 9<sup>th</sup> ed., J.G. Handman and L. Elimbird, eds., Ch. 57 to 60, pp. 1411-1485, McGraw Hill, New York (1996) or in "Principles of Medicinal Chemistry," 2<sup>nd</sup> ed., W.O. Foye, ed., Ch. 21, pp. 495-559, Lea &  
30 Febiger, Philadelphia (1981).

Estrogens, progestins and androgens are also used in animal husbandry as growth promoters for food animals. It is known in the art that compounds of these classes act as growth-promoting steroids

164  
164

in animals such as cattle, sheep, pigs, fowl, rabbits, etc. Delivery systems to promote the growth of animals are described, for example, in U.S. Patent 5,401,507, U.S. Patent 5,288,469, U.S. Patent 4,758,435, U.S. Patent 4,686,092, U.S. Patent 5,072,716 and U.S. Patent 5,419,910.

5 NSAIDS are well known in the art. The classes of compounds which belong to this group include salicylic acid derivatives, para-aminophenol derivatives, indole and indene acetic acids, heteroaryl acetic acids, arylpropionic acids, anthranilic acids (fenamates), enolic acids, and alkanones. NSAIDS exert their activity by  
10 interfering with prostaglandin biosynthesis by irreversibly or reversibly inhibiting cyclooxygenase. Also included are COX-2 inhibitors which act by inhibiting the COX-2 receptor. Compounds of this group possess analgesic, antipyretic and nonsteroidal anti-inflammatory properties. Compounds belonging to these classes are described, for example, in  
15 Chapter 27 of Goodman and Gilman on pages 617 to 658 or in Ch. 22 of Foye on pages 561 to 590 as well as in U.S. Patents 3,896,145; U.S. Patent 3,337,570; U.S. Patent 3,904,682; U.S. Patent 4,009,197; U.S. Patent 4,223,299; and U.S. Patent 2,562,830, as well as the specific agents listed in The Merck Index. This invention contemplates those compounds that  
20 are oil-soluble.

These and other embodiments are disclosed or are obvious from and encompassed by the following Detailed Description of the Invention.

## 25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a long acting injectable formulation for use in human and veterinary medicine, depending on the selected specific therapeutic agent and the indication being treated. The inventive formulation comprises:

- 30 (a) a therapeutic agent selected from the group consisting of, e.g., insecticides, acaricides, parasitocides, growth enhancers, and oil-soluble NSAIDS,
- (b) hydrogenated castor oil, and

165  
163

- (c) a hydrophobic carrier comprising:
- (i) triacetin, benzyl benzoate, or ethyl oleate or a combination thereof,
- (ii) acylated monoglycerides, propyl
- 5 dicaprylates/dicaprates and caprylic acid/capric triglycerides.

More preferred, are long-acting injectable formulations wherein

- (a) a therapeutic agent selected from the group consisting of, e.g., avermectins, milbemycins, nodulisporic acid and its
- 10 derivatives, estrogens, progestins, androgens, phenylpyrazoles and COX-2 inhibitors,
- (b) hydrogenated castor oil, and
- (c) a hydrophobic carrier comprising:
- (i) triacetin, benzyl benzoate, or ethyl oleate or a
- 15 combination thereof,
- (ii) acetylated monoglycerides, propyl dicaprylates/dicaprates, or caprylic/capric acid triglycerides or a combination thereof.

The formulations of the present invention considerably

20 prolong the duration of activity. By the term "acyl" Applicants mean an organic acid group in which the OH of the carboxyl group is replaced by some other substituent; i.e., RCO wherein R is, for example a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl group or a carbocyclic aromatic or a heteroaromatic group. Examples of such groups include acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl,

25 and benzoyl. The term "prolonged duration of activity" means that the activity of the therapeutic agent is extended beyond the time period normally achieved when the therapeutic agent is injected into a host using a conventional, prior art carrier. As conventional injectable formulations are well known in the art, a skilled practitioner could

30 readily understand the meaning of this term. Generally, depending upon the agent, host, and disease state, activity can be prolonged for a period from up to 120 days to up to 180 days. Preferable time periods in which the duration of the agent is prolonged includes from 14 days to 180

166  
166

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A long-acting injectable formulation comprising:
  - (a) a therapeutic agent selected from the group
  - 5 consisting of insecticides, acaricides, parasiticides, growth enhancers and oil-soluble NASIDS,
  - (b) hydrogenated castor oil, and
  - (c) a hydrophobic carrier comprising:
    - (i) triacetin, benzyl benzoate or ethyl oleate or a
    - 10 combination thereof; and
    - (ii) acylated monoglycerides, propyl dicaprylates/dicaprates, caprylic/capric acid triglycerides, or a combination thereof.
- 15 2. A long-acting injectable formulation comprising:
  - (a) a therapeutic agent selected from the group consisting of avermectins, milbemycins, nodulisporic acid and its derivatives, estrogens, progestins, androgens, substituted pyridylmethyl derivatives, phenylpyrazoles, and COX-2 inhibitors,
  - 20 (b) hydrogenated castor oil, and
  - (c) a hydrophobic carrier comprising:
    - (i) triacetin, benzyl benzoate or ethyl oleate or a combination thereof; and
    - (ii) acetylated monoglycerides, propyl
    - 25 dicaprylates/dicaprates, caprylic/capric triglycerides, or a combination thereof.
3. The long-acting injectable formulation according to claim 1 comprising
  - 30 (a) about 1.0 to about 10.0 w/v of a therapeutic agent;
  - (b) about 0.3 to about 5% w/v of hydrogenated castor oil;
  - (c) a hydrophobic carrier comprising:

167  
168

- (i) about 30 to about 45% v/v of triacetin;  
benzylbenzoate or ethyl oleate; and  
(ii) about 55 to 70% of v/v of acetylated  
monoglycerides, propyl dicaprylates/dicaprates, or caprylic/capric  
5 triglycerides.

4. The long-acting injectable formulation according to  
claim 2 comprising  
(a) about 1.0 to about 10.0 w/v of a therapeutic agent;  
10 (b) about 0.3 to about 5% w/v of hydrogenated castor oil;  
(c) a hydrophobic carrier comprising:  
(i) about 30 to about 45% v/v of triacetin; benzyl  
benzoate or ethyl oleate; and  
(ii) about 55 to 70% of v/v of acetylated  
15 monoglycerides, propyl dicaprylates/dicaprates, or caprylic/capric  
triglycerides.

5. The long-acting injectable formulation according to  
claim 2 wherein about 2.5 to about 5.0% w/v of a therapeutic agent is  
20 present.

6. The long-acting injectable formulation according to  
claim 2 wherein the therapeutic agent is an avermectin or a  
milbemycin.  
25

7. The long-acting injectable formulation according to  
claim 6, wherein the avermectin is ivermectin, abamectin, emamectin,  
eprinomectin, or doramectin and the milbemycin is moxidectin.

8. The long-acting injectable formulation according to  
claim 2, wherein the therapeutic agent is an estrogen, progestin or  
30 androgen.

168  
168

9. The long-acting injectable formulation according to claim 8, where the estrogen, progestin or androgen is estradiol benzoate, progesterone, or trenbolone acetate.

5 10. The long-acting injectable formulation according to claim 2, wherein the therapeutic agent is nodulisporic acid or its derivatives.

10 11. The long-acting injectable formulation according to claim 2, wherein the therapeutic agent is a substituted pyridylmethyl derivative or a phenylpyrazole.

15 12. The long-acting injectable formulation according to claim 11, wherein the therapeutic agent is imidacloprid or fipronil.

13. The long-acting injectable formulation according to claim 2, wherein the therapeutic agent is a COX-2 inhibitor.

20 14. The long-acting injectable formulation according to claim 1, wherein the therapeutic agent is an oil-soluble, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

25 15. The long-acting injectable formulation according to claim 14, wherein the therapeutic agent is carprofen, flunixin, ketoprofen, meloxicam, naproxen or phenylbutazone.

16. The long-acting injectable formulation according to claim 1, wherein the therapeutic agent is an insect growth regulator.

30 17. The long-acting injectable formulation according to claim 16, wherein the therapeutic agent is diflubenzuron, lufenuron, methoprene, phenoxycarb, pyriproxyfen, and cyromazine.

16a

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 25/08/2008

Abogado

**Juan Pablo Cadena Sarmiento**

(Apoderado)

Astrazeneca AB

ASUNTO

Radicación

**01-1317**

Trámite

002

Evento

001

Actuación

430

Oficio

11320

Folios

006

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☒

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☐

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 le comunica:

**1. Documentos estudiados**

1.1. Descripción:

Folios: 4 a 23

1.2. Reivindicaciones:

Folios: 24 a 27

Folios: 148 a 150 Memorial de 29/01/2007

1.3. Dibujos:

Folio: 29

1.4. Rta. del Solicitante:

Folios: 115 a 125 Memorial de 22/08/2006

Folios: 143 a 150 Memorial de 29/01/2007

Folios: 159 a 161 Memorial de 14/03/2008

1.5. Prioridad:

UK0000313.7 de 10/01/2000

UK0008837.7 de 12/04/2000

**2. Objeto de la invención**

Título de la solicitud

***Formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección***

Reivindicaciones

**Reivindicaciones 1 a 16:** Se reivindica una formulación adaptada para inyección intramuscular que comprende fulvestrant, 30% o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1% en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable, miscible en un vehículo de ricin-oleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricin-oleato en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45mg/ml de fulvestrant.

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con una novedosa formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5—pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol en solución en un vehículo ricin-oleato el cual adicionalmente comprende por lo menos un alcohol y un solvente éster no acuosa el cual es miscible en el vehículo ricin-oleato.

Teniendo en cuenta que la carencia de estrógeno es fundamental para el tratamiento de varias enfermedades benignas y malignas del seno y el tracto reproductor, tales como la regresión de tumores resulta incuestionable la necesidad de formular el compuesto fulvestrant, sin embargo aún cuando en las formulaciones convencionales se utiliza el aceite de ricino se ha encontrado que no es posible disolver el activo en un solvente oleoso de manera tal que se logre una concentración suficientemente alta para dosificar a un paciente por vía parenteral y lograr además una rata de liberación terapéuticamente significativa y para lograr dicha velocidad de liberación se requerirían volúmenes de formulación de por lo menos 10ml, cuando lo recomendado es no sobrepasar los 5ml en forma intramuscular. Por esta razón la presente invención recurrió a utilizar solventes orgánicos en los cuales fulvestrant fuese soluble en forma libre y que fueren miscibles en ricin-oleato introduciendo en el sistema ésteres no acuosos en el aceite.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K <sup>31</sup>/565** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

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

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/01/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

| N° | Documento     | Título                                                                                                                                          | Fecha de Publicación* |
|----|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | XP-000998289* | "A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780" | June 1993             |
| D2 | EP0346014     | "Therapeutic product"                                                                                                                           | 13/12/1989            |
| D3 | WO9927906     | "Long acting injectable formulations containing                                                                                                 | 10/06/1999            |

**\*Artículo 1.** Waterton J., Breen S., Dukes M., Horrocks M., Wadsworth P. "A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780", American Association for Laboratory Animal Science. Vol. 43, No. 8. June 1993. P 247-251. XP-000998289.

Anterioridad D1 en los folios 117 a 121, D2 en los folios 127 y 128 y D3 en los folios 162 a 168

#### **4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)**

##### **5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)**

**La materia objeto de reivindicación comprende una formulación para inyección intramuscular que contiene:**

- a) Fulvestrant en una concentración de 45mg/ml
- b) Contiene 30%p/v o menos de un alcohol (mezcla etanol : bencil alcohol)
- c) 1%p/v de un solvente éster no acuoso (seleccionado a partir de benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas)
- d) Vehículo de ricin-oleato

El volumen total de la formulación corresponde a 6ml o menos ( 5 a 5,25ml) y por consiguiente la cantidad total de fulvestrant en la formulación será de 250mg o más.

De acuerdo con el señor solicitante las ventajas técnicas atribuidas a la formulación inyectable de liberación sostenida tienen que ver con la incorporación de un éster no acuoso miscible en el aceite de ricino y un alcohol, los cuales facilitan la solubilización de Fulvestrant a una concentración de por lo menos 50mg/ml.

**El estado del arte más próximo revela composiciones de fulvestrant que presentan las siguientes características:**

**Anterioridad D1:** La publicación hace referencia a un estudio efectuado en monos para evaluar la actividad antiestrogénica en el que se utilizan composiciones de fulvestrant en un sistema constituido por aceite de ricino, a través del cual es posible administrar 4mg de principio activo por kg de peso de los monos.

**Anterioridad D2:** El documento D2 incorpora en su ejemplo 3 del folio 128 (antes folio 132) formulaciones del antiestrógeno puro fulvestrant cuyo nombre químico es  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5—pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, en sistemas que contienen aceite de ricino y alcohol bencílico para administración intramuscular.

En general se señala que la formulación presenta la siguiente composición cualitativa:

50mg de fulvestrant

400mg de alcohol bencílico

Aceite de ricino para alcanzar un volumen de 1ml.

Como se observa, la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas publicadas en las anterioridades D1 y D2 reside en la utilización de un éster como

benzoato de bencilo u oleato de etilo o miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo, dentro de la formulación como parte del vehículo y solventes para la solubilización de Fulvestrant.

### **Anterioridad D3:**

El estado del arte revela en la publicación **D3** sistemas para la administración parenteral de agentes activos por vía intramuscular y de larga permanencia o de efecto prolongado que se componen en particular de:

a) El agente terapéutico, seleccionado entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas, AINES, estrógenos como progestina o andrógenos entre otros.

b) aceite de ricino hidrogenado

c) Un portador hidrofóbico constituido por:

i) triacetina, benzoato de bencilo u oleato de etilo o una combinación de ellos

ii) monoglicéridos acilados, propil-dicaprilatos, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico o una combinación de ellos.

### **D2 y D3:**

Al estudiar el contenido y alcance del objeto reclamado y compararlo con los elementos esenciales de las composiciones que se revelan en el documento **D3** es posible establecer que la diferencia esencial en la composición de los vehículos estriba en la incorporación de un solvente de tipo monoglicérido acilado en reemplazo de un alcohol simple de tipo etanol como solvente o alcohol bencílico como agente conservante y solvente de la formulación tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 16 de la solicitud de patente en estudio.

No obstante las diferencias señaladas, al combinar las enseñanzas del documento **D2** con las enseñanzas del documento **D3** es posible subsanar la diferencia en comento, dado que el vehículo definido en la publicación **D3** se utiliza para formular agentes con características estructurales y fisicoquímicas similares al activo Fulvestrant, tal es el caso de estrógenos como progestina y andrógenos y se fundamenta en la combinación de aceite de ricino con un éster o una mezcla de ellos, entre los que se encuentran benzoato de bencilo y oleato de etilo. Por su parte, el documento **D2** indica la posibilidad de formular el activo Fulvestrant en un sistema oleoso constituido por aceite de ricino y un alcohol tipo alcohol bencílico, es decir un excipiente con capacidad para solubilizar y conservar la formulación.

Vale la pena resaltar que en **D2** ya se establece la posibilidad de administrar 50mg del activo por ml de la formulación simplemente con la combinación del alcohol bencílico con aceite de ricino y si aunado a esto se suman las enseñanzas de **D3** que permiten deducir la posibilidad de acudir a un solvente como oleato de etilo o benzoato de bencilo, resulta incuestionable que la solución al problema técnico ya había sido anticipada por el arte más cercano a la invención.

### **D1 y D3:**

Por otra parte, al combinar las enseñanzas del documento **D1** con el documento **D3** es posible alcanzar un resultado como el que propone el señor solicitante para resolver el problema de la solubilidad de Fulvestrant porque precisamente el diseño que se plantea en la publicación **D3** busca un sistema de liberación prolongada que necesariamente incorpora altas concentraciones del principio activo y que permite una liberación extendida del principio activo en el tiempo mediante la incorporación

de un sistema solvente más elaborado que incluya no solamente aceite de ricino sino un solvente éster.

En suma, el concepto inventivo que se atribuye el solicitante encuentra anticipaciones prácticas en las enseñanzas que conjuntamente revelan las publicaciones D2 y D3 por un lado o D1 y D3 por el otro. Un conocedor de la materia podría recurrir a cualquiera de los grupos de documentos señalados para desarrollar un sistema como el que se presenta en la solicitud, de hecho alcanzaría el mismo resultado que reclama el solicitante como inventivo dado que la mera incorporación de un éster y su combinación con aceite de ricino es la responsable del aumento sorpresivo en la solubilidad en formulaciones inyectables de liberación prolongada, o tan sólo la incorporación de alcohol ya genera aumento en la solubilidad de Fulvestrant y resuelve el problema de la administración de una cantidad superior del compuesto y mayor a la formulada por la solicitud en estudio (>45mg/ml).

Por las razones expuestas esta Dependencia considera que existe incumplimiento de las disposiciones normativas de la Decisión 486 en cuanto al cumplimiento del requisito de altura inventiva.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N° | Reivindicaciones Afectadas | Requisito que Afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | XP-000998289 | 1 a 16                     | Nivel Inventivo      |
| D2 | EP0346014    | 1 a 16                     | Nivel Inventivo      |
| D3 | WO9927906    | 1 a 16                     | Nivel Inventivo      |

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor memorialista solicita al examinador mayor cuidado en la interpretación del contenido y alcance de la solicitud, ya que claramente se establece en la cláusula 1 la definición en unidades de peso a volumen de las proporciones de los elementos que constituyen la formulación.

Sobre el particular es importante señalar que si bien se incurrió en un error, las indicaciones que efectúa el examinador en ningún evento pretenden ir en detrimento de las pretensiones del solicitante y por el contrario se realizan con el ánimo de establecer claramente el alcance de la materia reivindicada.

También señala el señor memorialista que: *“un técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que los sistemas solvente tienen propiedades específicas que no son predecibles”*. Sobre el tema es preciso recordar al señor solicitante que existe literatura básica sobre formulación de sistemas líquidos oleosos que permite al conocedor en la materia concluir cuándo dos o más excipientes se comportan de manera equivalente y por ende dan lugar a resultados equiparables.

Sin embargo, y dado que el señor solicitante atribuye a la mera incorporación de un solvente tipo éster el aumento en la solubilidad de Fulvestrant, nuevamente se efectúa el examen técnico sobre la materia reivindicada a la luz de las enseñanzas

que revelan los antecedentes técnicos a fin de efectuar un examen objetivo en torno a la patentabilidad de la invención.

Señala el señor solicitante que nada en **D1** ó **D2** sugiere o motiva al técnico con habilidad en la materia a adicionar un éster, o que por la adición tan sólo de alcohol y aceite de ricino se preserva la estabilidad.

Al respecto es importante resaltar que de acuerdo con el sustento descriptivo de la solicitud el problema técnico a resolver se deriva de la solubilidad del principio activo Fulvestrant y no con problemas de estabilidad fisicoquímica. Además, en ningún aparte de la descripción se hace alusión a ensayos de estabilidad comparada de producto terminado, por el contrario se indica de manera reiterada la necesidad de buscar un vehículo que disuelva la totalidad del principio activo.

Ahora bien, como se indicó en la oportunidad anterior el documento **D2** señala la posibilidad de formular 50mg/ml de fulvestrant en un sistema tipo aceite de ricino : alcohol bencílico, sin que se recurra a la incorporación de un solvente adicional. El solicitante indica que la mezcla de aceite de ricino : alcohol bencílico : benzoato de bencilo u oleato de etilo alcanza un grado de solubilidad superior, al punto que se solubilizan 45 mg/ml de fulvestrant o más.

Bajo la óptica de un conocedor en la materia es evidente que se consiguen los mismos resultados, por esta razón no puede atribuirse al solvente tipo éster un efecto superior e inesperado cuando un sistema menos complejo genera la misma consecuencia en términos de solubilidad.

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 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
6 5 SET. 2008

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 2455 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202044 |
|---------------------------|-----------------------------------------|