

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

Señor(a)
EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FORMULACIONES DE FULVESTRANT Y MÉTODOS PARA SU USO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/031376

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de mayo de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/332,842 06 de mayo de 2016.

US 62/420,555 10 de noviembre 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 07 de diciembre de 2018, bajo el número NC2018/0013304, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 23 del radicado N° NC2018/0013304 del 07 de diciembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar formulaciones de fulvestrant que no causen irritación en el sitio de administración y disminuya los efectos secundarios y tengan propiedades de dosificación mejoradas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formulaciones y métodos de fabricación de dichas formulaciones que comprenden partículas de fulvestrant y un vehículo que proporcionan perfiles farmacocinéticos particulares.

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 5, 6, 14, 21 y 23 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman métodos de tratamiento cuando se refieren a que *“donde con la administración a un sujeto”* o *“con la administración de la suspensión acuosa de fulvestrant a un sujeto”* o *“donde, después de la administración inicial, la administración adicional proporciona”*.



Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013257 el 6 de diciembre de 2018, tituló la invención como: “FORMULACIONES DE FULVESTRANT Y MÉTODOS PARA SU USO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARTÍCULAS DE FULVESTRANT Y SUS MÉTODOS DE FABRICACIÓN”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 – 4 y 11 no son claras, debido a que el término “*opcionalmente*” no permite definir correctamente la pertinencia de la característica y no limita el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Las reivindicaciones 1, 2, 4, 7 - 11, 13, 18 no son concisas, ya que el término “*alrededor de*”, es un término impreciso por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.
- Las reivindicaciones 2, 4, 9, 10, 13, 18 y 22 no son concisas, que los términos “*uno o más de*” o “*no más de*” o “*igual o superior a*” son términos imprecisos por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un términos o rangos concretos.
- La reivindicación 12 y 13, no son claras ya que mezclan reivindicaciones de método con reivindicaciones de producto lo que no permite entender cuál es el objeto que se quiere proteger. Se sugiere describir correctamente en el preámbulo si es el método o el producto lo que se quiere proteger.
- Las reivindicaciones 2 – 4 y 7 no son concisas, ya que repiten materia y presentan el mismo alcance presentado en la reivindicación 1 independiente, repitiendo las mismas características esenciales. Se sugiere diferenciar adecuadamente cada una de las composiciones reclamadas o unificar estas características en la menor cantidad de reivindicaciones independientes.
- La reivindicación 11 no es concisa, ya que los términos “*vehículo acuoso*”, “*medio acuoso*”, “*polímero*”, “*tensioactivo*” y “*no electrolito*”, abarcarían una indeterminada cantidad de compuestos con dichas funciones, dando la posibilidad de múltiples métodos que no se encuentran sustentados. Se sugiere restringir la solicitud a los componentes que han sido probados, es decir, los que se encuentran debidamente sustentados.



Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de mayo de 2016 que corresponde a la fecha de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6,774,122	"Formulations"	10 de agosto de 2004
D2	TW 201016220	"Micronization form of 7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsufinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol and process for the preparation thereof"	01 de mayo de 2010
D3	US 8,586,092	"Fulvestrant nanosphere/microsphere and preparative method and use thereof"	19 de noviembre de 2013

El documento D1¹ divulga formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida adaptadas para administración por inyección que contiene el compuesto, 7α- [9 - [(4, 4, 5, 5, 5- pentafluoropentil sulfinil) nonil] estra -1,3,5 (10) trien-17β-diol en solución en un vehículo de ricinoleato que además compre un alcohol y un solvente de éster no acuoso que es miscible en el vehículo de ricinoleato (Resumen).

El documento D2² divulga una composición farmacéutica que comprende la forma de micronización de fulvestrant y el uso de la forma de micronizada de fulvestrant para tratar una enfermedad benigna o maligna dependiente de hormonas de la mama o del aparato reproductor (Resumen).

El documento D3³ divulga composiciones y métodos para preparar microesferas o nanoesferas de fulvestrant, con una mayor cantidad del fármaco y una liberación controlada del mismo, sin irritación en el sitio de administración o vaso sanguíneo, para el tratamiento del cáncer de seno metastásico avanzado en mujeres postmenopáusicas (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una suspensión que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo, donde, opcionalmente, las partículas de fulvestrant tienen..."* (Radicado N° NC2018/0013304 del 07 de diciembre de 2018).

La reivindicación 2 consiste en: *"Una suspensión que comprende fulvestrant y un vehículo, donde el fulvestrant está en una concentración igual o superior a alrededor de 50 mg/ml, preferentemente alrededor de 50 mg/ml o alrededor de 100 mg/ml; donde, opcionalmente..."* (Radicado N° NC2018/0013304 del 07 de diciembre de 2018).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/12/e0/c0/d17295e1d2c463/US6774122.pdf>.

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044830357/publication/TW201016220A?q=TW201016220A>

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/ac/a8/4b/26ffe886123fcf/US8586092.pdf>

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

La reivindicación 3 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo no oleoso, donde, opcionalmente...” (Radicado N° NC2018/0013304 del 07 de diciembre de 2018).

La reivindicación 7 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de alrededor de 40 a alrededor de 125 mg/ml”.

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica		
Características esenciales	D1	D2
Suspensión que comprende: Reiv. 1 y 2 Una composición farmacéutica que comprende: Reiv 3	Formulación farmacéutica que comprende fulvestrant (Columna 13, reiv.5).	Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente activa de fulvestrant (Reiv. 25).
Partículas de fulvestrant Reiv. 1 y 3 o Fulvestrant que está en una concentración igual o superior a alrededor de 50 mg/ml, preferentemente alrededor de 50 mg/ml o alrededor de 100 mg/mL Reiv. 2. Partículas de fulvestrant está en una concentración de alrededor de 40 a alrededor de 125 mg/mL reiv. 7.	Al menos 45 mg/mL de fulvestrant (Columna 13, reiv.5).	Donde el fulvestrant micronizado se encuentra en un tamaño de partícula entre 1 µm a 6 µm (reiv. 20).
y un vehículo opcionalmente, un vehículo no oleoso.	10% p/v de Etanol, 10% p/v alcohol bencílico, y 15% p/v de Benzoato de bencilo y una cantidad suficiente de aceite de castor (Columna 13, reiv.5).	un portador farmacéuticamente aceptado (Reiv. 25).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7 porque divulga una composición farmacéutica que comprende al menos 45 mg/mL de fulvestrant y una mezcla de 10 % p/v de Etanol, 10 % p/v alcohol bencílico, y 15 % p/v de Benzoato de bencilo y una cantidad suficiente de aceite de castor (Columna 13, reiv.5).

La diferencia entre la invención definida en reivindicaciones 1, 2, 3 y 7 y la composición divulgada de D1 consiste en que la formulación divulgada en D1 se encuentra en solución mientras que las composiciones de la solicitud comprenden partículas de fulvestrant.

No existe evidencia experimental que muestre que una suspensión de fulvestrant confiera un efecto técnico a la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el disminuir incluir partículas de fulvestrant para obtener la composición de la solicitud, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a fulvestrant micronizado (reiv. 20).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir partículas de fulvestrant en la composición de D2, para así llegar al objeto de la las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

Adicionalmente, el documento D1 menciona que excipientes adicionales comúnmente utilizados en la formulación de fulvestrant incluyen preferiblemente un surfactante (Columna 11, línea 25 - 26)

Las reivindicaciones dependientes 8 y 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 4 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de...”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 07 de diciembre de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3	D2
Una composición farmacéutica que comprende	Una composición farmacéutica con microesferas de fulvestrant (Columna 22, reiv. 5).	Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente activa de fulvestrant (Reiv. 25).
partículas de fulvestrant, donde las partículas de fulvestrant tienen uno o más de: un LD Dv(10) entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 3 micrones, preferentemente entre alrededor de 1 micrón y alrededor de 2 micrones o entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 3 micrones; un LD Dv(50) entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 35 micrones, preferentemente entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 6 micrones, más preferentemente entre alrededor de 2 micrones y alrededor de 4 micrones; y un LD Dv(90) entre alrededor de 4 micrones y alrededor de 120 micrones, preferentemente entre alrededor de 7 micrones y alrededor de 15 micrones, más preferentemente entre alrededor de 12 micrones y alrededor de 14 micrones o entre alrededor de 9 micrones y alrededor de 11 micrones, o preferentemente entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 9 micrones, más preferentemente entre alrededor de 6 micrones y alrededor de 8 micrones, más preferentemente entre alrededor de 7 micrones y alrededor de 8 micrones.	Microesferas de fulvestrant 10 µm a 150 µm (Columna 9, líneas 55 a 57).	Donde el fulvestrant micronizado se encuentra en un tamaño de partícula entre 1 µm a 6 µm (reiv. 20).

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga una composición farmacéutica con microesferas de fulvestrant (Columna 22, reiv. 5) para proporcionar nanoesferas o microesferas de fulvestrant que tienen una mayor cantidad de fármaco y una liberación controla del mismo, sin irritación en el sitio de administración o vaso sanguíneo (columna 4; líneas 13 a 17), este documento también divulga que la composición farmacéutica comprende entre 16,5% a 50% en p/v de fulvestrant (Columna 21; Reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y la composición divulgada de D3 consiste en que el tamaño de las partículas de la solicitud que tienen un LD Dv (10), un LD Dv (50) y algunas partículas que tiene un LD Dv (90) es menor a lo divulgado por D2.

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

No se evidencia un efecto asociado al disminuir el tamaño de partícula, ya que D2 divulga que es bien conocido dentro de las técnicas de mejoramiento de la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco que la reducción del tamaño de partícula aumenta su área superficial, aumentando así su velocidad de disolución y su absorción ([párr 0008]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el disminuir el tamaño de partícula de fulvestrant para obtener la composición de la solicitud con tamaños de partícula con un rango entre alrededor 1 a alrededor 9 μm , ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a fulvestrant micronizado se encuentra en un tamaño de partícula entre 1 μm a 6 μm (reiv. 20).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la disminución del tamaño de partícula a del fulvestrant a un tamaño entre 1 μM y 6 μM del documento D2 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que el rango de partículas de fulvestrant puede estar entre 1 μm a 300 μm (columna 20; líneas 13 y 14).

Las reivindicaciones dependientes 10, 13, 18, 19 y 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6,774,122	1-3, 7-9	Nivel Inventivo
D2	TW 201016220	1-4, 7-10, 13, 18, 19 y 22	
D3	US 8,586,092	4, 10, 13, 18, 19 y 22	

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0013257		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/031376		5 de mayo de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/05/2016				X					
Solicitante									
EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	5, 6, 14, 21 y 23	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-4, 7-13, 15-20 y 22
Palabras clave utilizadas	Suspension, fulvestrant particles, microns, vehicle mix, aqueous medium, stabilizer, suspension vehicle, stabilizer, surfactant, polymer or, non-electrolyte, shear mixing, polyethylene oxide (PEO), a PEO derivative, polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 188, poloxamer 124, poloxamer 407, polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated castor oil, sorbitan palmitate, lecithin, poly(vinyl alcohol), human serum albumin, polyvinylpyrrolidone, povidone K12, povidone K17, PLASDONE™ C-12 povidone, PLASDONE™ C-17 povidone, PLASDONE™ C-30 povidone, polyethylene glycol 3350, sodium chloride, calcium chloride, dextrose, glycerol, mannitol, sodium phospahte, sodium citrate, citric acid, Tris, sodium hydroxide, HCl.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 9/10, A61K 47/10, A61K 47/32, A61K 31/565, A61P 35/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US 6774122 B2	10/08/2004	1-3, 7-9	Columna 13, reiv.5 Columna 11, línea 25 - 26	Y
	WO 03006064	23/01/2003	-	-	A
	TW 201016220	01/05/2010	1-4, 7-10, 13, 18, 19 y 22	Reiv. 25 Reiv. 20	Y
	WO 2015033302	12/03/2015	-	-	A
	WO 2015051193	09/04/2015	-	-	A
Googlepatent	US 2015/0132388	14/05/2015	-	-	A
	US 9,180,088	10/11/2015	-	-	A
	US 8,586,092	19/11/2013	4, 10, 13, 18, 19 y 22	Columna 9, líneas 55 a 57 Columna 21; Reiv. 1 Columna 22, reiv. 5 columna 20; líneas 13 y 14	Y
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con		

Oficio N° 3734 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (20/03/2020)	
Examinador: Diana Patricia Rey Padilla	