

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

Señor
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.

PRIORIDADES: US 62/332,842 06/05/2016.

US 62/420,555 10/11/2016.

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 20 de agosto de 2020, 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 30 del radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020.

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 literal (d)).

El objeto de las reivindicaciones 12, 13, 28 y 30 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman métodos de tratamiento cuando se refieren a que *“está configurada para ser administrada a un sujeto”* o *“administrados por vía intramuscular”*.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

- El capítulo reivindicatorio no es claro, ya que contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, en consecuencia, presentan el mismo alcance. Se sugiere fusionarlas teniendo en cuenta las características esenciales comunes entre ellas, por ejemplo, debido que una suspensión es una composición farmacéutica las reivindicaciones 1 y 10 se pueden fusionar en una composición que comprende partículas de fulvestrant, donde las partículas de fulvestrant tienen los rangos de diámetro de difracción láser LD Dv sustentados en el capítulo descriptivo, así mismo las reivindicaciones 2, 6, 14 y 21 se pueden fusionar en una sola reivindicación que reclame una composición en las concentraciones de fulvestrant y vehículo sustentadas en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 21 no es clara, ya que utiliza la expresión “*está configurada para ser administrada a un sujeto en una única inyección intramuscular*”, lo cual sugiere un método de tratamiento el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo.
- La reivindicación 21 se refiere a “*que resulte en los intervalos de confianza del 90% (IC) de la media relativa AUC(0–t) y AUC(0–∞) de fulvestrant están dentro del 80% al 125% de la media relativa AUC(0–t) y AUC(0–∞), respectivamente, de fulvestrant resultando luego de la administración de 500 mg de fulvestrant en la forma de FASLODEX™ administrados por vía intramuscular como dos inyecciones de 5 ml*”, el cual sugiere un resultado a alcanzar y no define a la composición, puesto que no es una característica esencial de la composición. Se sugiere solo definir la composición por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- Las reivindicaciones 1, 10, 18 y 21 no son claras, ya que la expresión: “*preferentemente*” precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Las reivindicaciones 4, 21 y 27 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 7, 8, 15, 16, 18, 21- 23, 25, 27 y 29 no son concisas, ya que los términos “*uno o más de*” o “*no más de*” o “*por lo menos*” son términos imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un términos o rangos concretos.
- Las reivindicaciones 17, 25 y 26 no son claras, ya que la expresión “*tiene al menos uno de*” y reclama diferentes rangos de diámetro de difracción láser LD Dv(10), LD Dv(50), LD Dv(90) y diferentes rangos de diámetro equivalente de círculo CE Dv(10), CE Dv(50) o CE Dv(90) para una misma formulación, lo cual no permite establecer cual es la distribución de tamaño de partícula que tiene la formulación. Se sugiere establecer el rango predominante de LD Dv(10), LD Dv(50), LD Dv(90) y CE Dv(10), CE Dv(50) o CE Dv(90) en la formulación de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 21 hacen referencia a “*FASLODEX™*”, que es una marca registrada que no define el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión y eliminar la marca registrada.



Oficio N° 15042 de 27 de noviembre 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
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
D4	WO 2012035516	“Fulvestrant compositions and methods of use”	22 de marzo del 2012

El documento D2¹ 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 D3² 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).

El documento D4³ divulga complejos de inclusión y formulaciones farmacéuticas que comprenden fulvestrant y ciclodextrina en el tratamiento de una enfermedad o condición que es sensible a la terapia anti-estrógenos como el cáncer (pág. 1; párr. [0002]).

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, las partículas de fulvestrant tienen: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones, preferentemente, un LD Dv(10) de 1–2 micrones, un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones, preferentemente un LD Dv(50) de 2–4 micrones, y un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones, preferentemente un LD Dv(90) de 6–9 micrones, y”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 10 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde las partículas de fulvestrant tienen uno de: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones, preferentemente entre 1 micrón y 2 micrones o entre 2*

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044830357/publication/TW201016220A?q=TW201016220A>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/043627131/publication/US8586092B2?q=US%208586092>.

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/045831075/publication/WO2012035516A1?q=WO2012035516>.

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

micrones y 3 micrones; un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones, preferentemente entre 2 micrones y 6 micrones, más preferentemente entre 2 micrones y 4 micrones; y un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones, preferentemente entre 7 micrones y 15 micrones, más preferentemente entre 12 micrones y 14 micrones o entre 9 micrones y 11 micrones, o preferentemente entre 6 micrones y 9 micrones, más preferentemente entre 6 micrones y 8 micrones, más preferentemente entre 7 micrones y 8 micrones" (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Una suspensión que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo, donde, (reiv 1) Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde (reiv. 10).	Una composición farmacéutica con microesferas de fulvestrant (Columna 22, reiv. 5)	Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente activa de fulvestrant (Reiv. 25).
donde, las partículas de fulvestrant tienen: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones, preferentemente, un LD Dv(10) de 1–2 micrones, un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones, preferentemente un LD Dv(50) de 2–4 micrones, y un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones, preferentemente un LD Dv(90) de 6–9 micrones (reiv. 1). Donde, las partículas de fulvestrant tienen uno de: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones, preferentemente entre 1 micrón y 2 micrones o entre 2 micrones y 3 micrones; un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones, preferentemente entre 2 micrones y 6 micrones, más preferentemente entre 2 micrones y 4 micrones; y un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones, preferentemente entre 7 micrones y 15 micrones, más preferentemente entre 12 micrones y 14 micrones o entre 9 micrones y 11 micrones, o preferentemente entre 6 micrones y 9 micrones, más preferentemente entre 6 micrones y 8 micrones, más preferentemente entre 7 micrones y 8 micrones (reiv. 10).	Donde las microesferas de fulvestrant tienen un tamaño entre 10 µm a 150 µm (Columna 9, lín. 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 las reivindicaciones 1 y 10 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, que se produce sin irritación en el sitio de administración o vaso sanguíneo (columna 4; lín. 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), donde preferiblemente, la concentración de fulvestrant en el sistema disolvente que contiene material portador disuelto es 0,01% -80% (g/ml) (col. 5; lín. 38 – 40).

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 10 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 D3.

No se evidencia un efecto asociado al disminuir el tamaño de partícula, ya que es conocido en el campo técnico, 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 absorción⁴.

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 con menor tamaño de partícula, 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 1 µm a 9 µm, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a fulvestrant micronizado con un tamaño de partícula entre 1 µm a 6 µm (reiv. 20).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a disminuir el tamaño de partícula entre 1 µm y 6 µm de la composición de D3, según lo revelado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3 - 5, 11 y 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporten nivel inventivo a las reivindicaciones 1 y 10, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones independientes 1 y 10 repiten materia, en consecuencia, presentan el mismo alcance, por tanto, se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 2 consiste en: *“Una suspensión que comprende fulvestrant y un vehículo, donde el fulvestrant está en una concentración de 50 mg/ml, o 100 mg/ml”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 6 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant y un vehículo no oleoso”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 14 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de 40 a 125 mg/ml”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 21 consiste en: *“Una suspensión acuosa de fulvestrant que comprende: una cantidad de fulvestrant, preferentemente alrededor de 500 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 300 mg, o alrededor de 250 mg; alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores; y una cantidad de medio acuoso”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

⁴Khadka, P. et al. (2014). Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 9(6), 304-316.



Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

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

Características esenciales	D4
Una suspensión que comprende fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de 50 mg/ml, o 100 mg/ml (reiv. 2).	Formulación que comprende fulvestrant 5 mg/mL en suspensión (pág. 73; párr [0217]), donde la concentración de fulvestrant del complejo de inclusión es al menos de 40 mg/mL, 50 mg/mL, 100 mg/mL o 150 mg/mL (pág 61 y 62 párr. [0181]) y Las formulaciones de fulvestrant pueden incluir una cantidad por encima de 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de fulvestrant (pág. 40, lín. 1 – 9).
Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant (reiv. 6).	
Una composición farmacéutica que comprende partículas de fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de 40 a 125 mg/ml (reiv. 14).	
Una suspensión acuosa de fulvestrant que comprende: una cantidad de fulvestrant, preferentemente alrededor de 500 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 300 mg, o alrededor de 250 mg (reiv. 21).	
y un vehículo (reiv. 2).	Ciclodextrina en una concentración de 0 mg/mL a 100 mg/mL (pág. 69; tabla 13, pág. 70; tabla 14, pág. 71; tabla 16, pág. 72; tabla 17). Un portador acuoso farmacéuticamente aceptable (pág. 21; párr. [0078]).
y un vehículo no oleoso (reiv. 6).	
alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores; y una cantidad de medio acuoso (reiv. 21).	

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, 6, 14 y 21 porque divulga una composición que comprende una ciclodextrina, fulvestrant y un portador (pág. 8; párr [0019]), donde dicha formulación puede ser para administración parenteral incluyendo suspensiones acuosas y no acuosas que incluyen agentes suspensores, solubilizantes, estabilizantes y preservantes entre otros (pág. 38; párr. [0124]) y donde en dicha formulación incrementa la solubilidad del fulvestrant en al menos 1.5 a 2 en comparación con la solubilidad del fulvestrant sin ciclodextrina, así mismo la biodisponibilidad del fulvestrant en la formulación es al menos un 50% mayor que la biodisponibilidad del fulvestrant sin ciclodextrina (pág. 5; párr. [0012] y pág. 6; párr. [0013]).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 2, 6, 14 y 21 y la composición divulgada de D4 consiste en que en la solicitud se reclaman composiciones con mayores concentraciones de fulvestrant.

No se observa el efecto de seleccionar concentraciones mayores para el fulvestrant de la formulación, toda vez que el documento D4 encuentra los mismos hallazgos que la solicitud respecto a aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad del fulvestrant (Figuras 2 a 14).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocido en D4 con el fin de obtener una composición alternativa con mayores concentraciones de fulvestrant?

Sin embargo, el incluir mayores concentraciones de fulvestrant para obtener la composición, ya está divulgado en el mismo documento D4 que se refiere a la característica que la concentración de fulvestrant del complejo de inclusión es al menos de 40 mg/mL, 50 mg/mL, 100 mg/mL o 150 mg/mL (pág. 61 y 62 párr. [0181]), así mismo

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

que las formulaciones de fulvestrant pueden incluir dosis por encima de 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de fulvestrant (pág. 37, lín. 1 – 5).

Adicionalmente, el documento D4 menciona que la formulación comprende: un complejo de inclusión entre fulvestrant y ciclodextrina y se puede agregar un polímero adecuado tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, PLASDONE® Povidona y derivados (pág. 29, párr. [0101] y pág. 44, tabla 5), también puede incluir diluentes como manitol y cloruro de sodio (pág. 29, tabla 1) y un tampón de fosfato – citrato (pág. 30; párr. [0104]).

Las reivindicaciones dependientes 3, 5, 7 - 9, 15, 16, 22 - 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporten nivel inventivo a las reivindicaciones 2, 6, 14 y 21, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo

Dado que las reivindicaciones 2, 6, 14 y 21 repiten materia, en consecuencia, presentan el mismo alcance, por tanto, se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 17 consiste en: *“La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, donde las partículas de fulvestrant: tienen al menos uno de: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones; un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones; y 20 un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones (...).”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 25 consiste en: *“La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde las partículas de fulvestrant: tienen uno de: un LD Dv(10) entre 1 micrón y 3 micrones; un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones; y un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones; (...).”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

La reivindicación 26 consiste en: *“La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde las partículas de fulvestrant: tienen uno de: un CE Dv(10) entre 4–10 micrones, un CE Dv(50) entre 10–35 micrones, y un CE Dv(90) entre 35–110 micrones;(...).”* (Radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D4	D3
La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, (que comprende partículas de fulvestrant, donde el fulvestrant está en una concentración de 40 mg/mL a 125 mg/ml) (reiv. 17).	Formulación que comprende fulvestrant en suspensión en un complejo de inclusión en una concentración de al menos 40 mg/mL a 200 mg/mL (pág. 61 y 62 párr. [0181]), donde dicha formulación puede ser suspensiones acuosas (pág. 38; párr. [0124]).	Una composición farmacéutica con microesferas de fulvestrant (Columna 22, reiv. 5).
La suspensión acuosa de fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, (en una cantidad de fulvestrant (500 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 300 mg, o alrededor de 250 mg; alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 75 mg/ml de uno o más estabilizadores) (reiv. 25 y reiv. 26).	Las formulaciones de fulvestrant pueden incluir una cantidad por encima de 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de fulvestrant (pág. 40, lín. 1 – 9).	
donde las partículas de fulvestrant: tienen al menos uno de: un LD Dv(10)	No menciona	Donde las microesferas de fulvestrant tienen un

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

entre 1 micrón y 3 micrones; un LD Dv(50) entre 2 micrones y 35 micrones; y 20 un LD Dv(90) entre 4 micrones y 120 micrones.) (reiv. 17 y reiv. 25). donde las partículas de fulvestrant: tienen uno de un CE Dv(10) entre 4–10 micrones, un CE Dv(50) entr10–35 micrones, y 10 un CE Dv(90) entre 35–110 micrones. (reiv. 26 y reiv. 29).		tamaño entre10 µm a 150 µm (Columna 9, lín. 55 a 57).
--	--	---

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga una formulación de fulvestrant en suspensión en un complejo de inclusión en una concentración de al menos 40 mg/mL a 200 mg/mL (pág. 61 y 62 párr. [0181]).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 17, 25 y 26 y la composición divulgada de D4 consiste en que las composiciones de la solicitud reclaman distribuciones de tamaño de partícula específicas.

El efecto que se logra al incluir una distribución de tamaño de partícula específica es mejorar la velocidad de disolución y biodisponibilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocido en D4 con el fin de mejorar la velocidad de disolución y biodisponibilidad?

Sin embargo, el incluir un tamaño de partícula específico para mejorar la velocidad de disolución y biodisponibilidad, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a una composición farmacéutica con microesferas de fulvestrant que tienen un tamaño entre10 µm a 150 µm (Columna 9, lín. 55 a 57).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un tamaño de partícula entre 10 µm a 150 µm del documento D3 en el la composición de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 17, 25 y 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporten nivel inventivo a la composición de las reivindicaciones 14 y 21, 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
D2	TW 201016220	1, 10, 3 – 5, 11 y 29	Nivel inventivo
D3	US 8,586,092	1, 3 – 5, 11, 10, 17, 25, 26 y 29	Nivel inventivo
D4	WO 2012035516	2, 3, 5 - 9, 14 - 16, 21 – 26	Nivel inventivo

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante sostiene que en el nuevo pliego reivindicatorio ha eliminado los términos “opcional”, “alrededor de”, “uno o más”, “no más de” continúa argumentando que “...la reivindicación 1 está dirigida a una suspensión que comprende partículas de fulvestrant de un tamaño de partícula específico y un vehículo, mientras que la reivindicación 2 está dirigida a una suspensión de fulvestrant en concentraciones especificadas y un vehículo. Adicionalmente, las reivindicaciones 3 a 7 están dirigidas a composiciones farmacéuticas, mientras que las reivindicaciones 1 y 2 están dirigidas a suspensiones”, por último, afirma que los términos “vehículo acuoso”, “medio acuoso”, “polímero”, “tensioactivo” y “no electrolito” han sido definidos en el capítulo descriptivo y que “son bien conocidos por una persona experta en el arte y que en consecuencia son claros a la luz de la presente invención”.

Contrario a lo que explica el solicitante, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020 persiste la falta de claridad, ya que contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, en consecuencia presentan el mismo alcance, así mismo las reivindicaciones 1, 10, 17, 18, 21, 25 y 26 no son claras y las reivindicaciones 4, 7, 8, 15, 16, 18, 21- 23, 25, 27 y 29 no son concisas debido a que utilizan términos imprecisos o que no permiten definir a la invención, por lo que de acuerdo a lo mencionado en el ítem 3.2 del presente Examen, se mantiene el requerimiento.

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que “...D1 enseña una formulación de solución de fulvestrant, mientras que las reivindicaciones de la invención se refieren a composiciones de fulvestrant que comprenden partículas de fulvestrant”, continúa sosteniendo que “... D2 enseña un proceso de micronización para producir fulvestrant micronizado, D2 no describe composiciones farmacéuticas que sean suspensiones de partículas fulvestrant con la distribución de tamaño de partícula reivindicado. D2 simplemente establece que las partículas de fulvestrant tienen un tamaño de partícula entre 1 y 6 μm ”, continúa manifestando que “... D3 no divulga partículas de fulvestrant, D3 supuestamente describe microesferas de un copolímero de bloques de polietilenglicol-ácido poliláctico que contienen fulvestrant. Los tamaños de partícula descritos en D3 pertenecen al tamaño de las partículas de un copolímero de bloque, no de partículas fulvestrantes. La sugerencia del examinador donde indica que una persona experta en la técnica modificaría D3 para incluir partículas de fulvestrant del tamaño de D2 (1 a 6 micrones) es incorrecta porque no hay enseñanzas en D3 sobre el tamaño de las partículas de fulvestrant”, por ultimo concluye que “el pliego de reivindicaciones es inventivo y con base en las modificaciones realizadas y analizados los documentos mencionados por el Examinador como relevantes, se ha demostrado que existen diferencias fundamentales y que no existe ningún documento en el estado de la técnica que determine las características de la Presente Invención, así como tampoco es evidente para un experto en la materia deducir las mismas a partir de una combinación de estos documentos, por lo que es posible afirmar que esta cumple las condiciones de novedad y de actividad inventiva según los Artículo 16 y 18 de la Decisión 486 y se concluye por tanto que es patentable”.

Al respecto, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0013304 del 20 de agosto de 2020, al solicitante le asiste la razón en cuanto al documento D1. Sin embargo, los documentos D2 y D3, D4 afectan



Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

el nivel inventivo de la invención reclamada, con respecto a D2 el documento divulga una composición farmacéutica que comprende fulvestrant micronizado se encuentra en un tamaño de partícula entre 1 μm a 6 μm (reiv. 20 y 25), así mismo el documento D3 divulga composiciones que comprenden microesferas de fulvestrant (Columna 22, reiv. 5) donde las microesferas de fulvestrant tienen un tamaño entre 10 μm a 150 μm (Columna 9, lín. 55 a 57), de lo anterior la persona versada en la materia puede comprender que dichas partículas de fulvestrant o microesferas no se encuentran en solución sino en suspensión. Por último, el documento D4, divulga una composición que comprende una ciclodextrina, fulvestrant y un portador (pág. 8; párr [0019]), donde dicha formulación puede ser suspensiones acuosas (pág. 38; párr. [0124]) en una concentración de al menos 40 mg/mL a 200 mg/mL (pág. 61 y 62 párr. [0181]) o la cantidad de fulvestrant de al menos 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg (pág. 40, lín. 1 – 9) lo cual afecta el nivel inventivo de la solicitud.

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.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 15042 de 27 de noviembre 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	12, 13 y 28	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 11, 14 - 27 y 29.
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	-	-	A
	WO 03006064	23/01/2003	-	-	A
	TW 201016220	01/05/2010	1, 10, 3 – 5, 11 y 29	párr. [0030], Reiv. 25 Reiv. 20	Y
	WO 2015033302	12/03/2015	-	-	A
	WO 2015051193	09/04/2015	-	-	A
Espacenet	WO2006015081	09/02/2006	-	-	A
	WO2012035516	22/03/2012	1, 3 – 5, 11, 10, 17, 25 y 29	pág. 8; párr [0019]), pág 10 y 11 párr. [0025], pág 61 y 62 párr. [0181], pág. 38; párr. [0124]) pág. 73; párr [0217]. pág. 40, lín. 1 – 9.	Y
Googlepatent	US 2015/0132388	14/05/2015	-	-	A
	US 9,180,088	10/11/2015	-	-	A

Oficio N° 15042 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0013257

	US 8,586,092	19/11/2013	2, 3, 5 – 9, 14 - 17, 21 – 26 y 29	Columna 9, Lín. 55 a 57 Columna 21; Reiv. 1 Columna 22, reiv. 5 columna 20; lín. 13 y 14	Y
Google	Khadka, P. et al	13/06/2014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx	Khadka, P. et al. (2014). Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. <i>Asian journal of pharmaceutical sciences</i> , 9(6), 304-316. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087614000348 .				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con 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: (28/09/2020)					
Examinador: Diana Patricia Rey Padilla					