

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Elzaburu S.L.P.
C/Miguel Angel, 21,2º
ES-28010 Madrid
ESPANA

PCT

NOTIFICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Regla 71.1 de PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año) 20.05.2020

Referencia del archivo del solicitante o agente
PCT-925

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional n.º	Fecha de presentación internacional	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/EP2019/065318	12.06.2019	12.06.2018

Solicitante
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.

1. Se notifica al solicitante por el presente que esta Autoridad encargada del examen preliminar internacional transmite adjunto el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si los hubiera, establecidos en la solicitud internacional.
2. Se enviará a la Oficina Internacional una copia del informe y sus anexos, si los hubiera, para que los comunique a todas las Oficinas designadas.
3. Cuando lo requiera alguna de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y la transmitirá a esas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada mediante la realización de ciertas acciones (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba presentarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina designada, dicha traducción deberá contener una traducción de los anexos del informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina designada en cuestión.

Para obtener más detalles sobre los plazos y requisitos aplicables de las Oficinas designadas, consulte el Volumen II de la Guía del solicitante del PCT.

Se dirige la atención del solicitante al artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33(2) a (4) sirven simplemente para fines de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes a los efectos de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (véase también el artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con exenciones de patentabilidad, requisitos para permitir la descripción, claridad y respaldo de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Múnich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorizado

Brell, Eva

N.º de teléfono +49 89 2399-6724



TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del archivo del solicitante o agente
PCT-925

PARA ACCIÓN FUTURA

Véase el formulario PCTIPEA/416

Solicitud internacional n.º
PCT/EP2019/065318

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año)
12.06.2019

Fecha de prioridad (día/mes/año)
12.06.2018

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. A61K9/00

Solicitante

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A

1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad encargada del examen preliminar internacional de conformidad con el artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de un total de 8 hojas, incluida esta portada.
3. Este informe también va acompañado de ANEXOS, que comprenden:
 - a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que hayan sido enmendados y/u hojas que contengan rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que esas hojas hayan sido reemplazadas o canceladas, y cualquier carta que las acompañe (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas con rectificaciones, cuando esta Autoridad tomó la decisión de no tomarlas en cuenta por no haber sido autorizadas por, o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a elaborar este informe, y las cartas que lo acompañen (Reglas 66.4 bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2).
 - ☐ hojas reemplazadas y cualquier carta adjunta, cuando esta Autoridad considere que las hojas reemplazantes contienen una enmienda que va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se presentó, o las hojas reemplazantes no fueron acompañadas de una carta que indique la base de las enmiendas en el solicitud tal como se presentó, como se indica en el elemento 4 de la casilla n.º I y la casilla suplementaria (véase la Regla 70.16(b)).
 - b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar el tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene un listado de secuencias, en forma de archivo de texto del Anexo C/ST.25, como se indica en la casilla suplementaria en relación con el listado de secuencias (véase el párrafo 3 del anexo C de las Instrucciones administrativas).
4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes elementos:
 - ☒ Casilla n.º I Base del informe
 - ☐ Casilla n.º II Prioridad
 - ☐ Casilla n.º III No dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Casilla n.º IV Falta de unidad de invención
 - ☒ Casilla n.º V Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
 - ☐ Casilla n.º VI Algunos documentos citados
 - ☐ Casilla n.º VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☒ Casilla n.º VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 07.04.2020	Fecha de finalización de este informe 20.05.2020
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:  Oficina Europea de Patentes D-80298 Múnich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Giese, Hans-Hermann N.º de teléfono +49 89 2399-8488 

Casilla n.º I Base del informe

1. En cuanto al idioma, este informe se basa en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional al idioma de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (de conformidad con las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (de conformidad con la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (de conformidad con las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del Artículo 14 se mencionan en este informe como "presentadas originalmente" y no se adjuntan a este informe):*

Descripción, Páginas

1-26 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, números

1-16 como se presentó originalmente

Dibujos, Hojas

1-9 como se presentó originalmente

- ☐ un listado de secuencias; consulte la casilla complementaria relacionada con el listado de secuencias.

3. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*).

4. Este informe se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas anexas a este informe y que se enumeran a continuación no se hubieran realizado, ya que o se considera que van más allá de la descripción tal como se presentó, o no fueron acompañadas de una carta que indique la base para las enmiendas en la solicitud tal como se presentó, según se indica en la casilla suplementaria (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, n.º
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):

5. Este informe se ha establecido:

- ☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por o notificado a esta Autoridad de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).
- ☐ sin tener en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada por o notificado a esta Autoridad de conformidad con la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. ☒ Con respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1*ter* y 70.2(f)):
- ☒ Esta Autoridad llevó a cabo una búsqueda complementaria el 13.05.2020 (todos los documentos descubiertos se enumeran en la casilla complementaria relacionada con la búsqueda complementaria).
 - Se han descubierto documentos relevantes adicionales durante la búsqueda complementaria.
 - Esta Autoridad no llevó a cabo una búsqueda complementaria porque no serviría para nada útil.
7.
 - Se han recibido y se han tenido en cuenta informes suplementarios de búsqueda internacional de las Autoridades al establecer este informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

** Si se aplica el artículo 4, algunas o todas esas hojas pueden estar marcadas como "reemplazadas".*

Casilla n.º V Declaración razonada conforme al artículo 35(2) en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-16
	No: Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS):	Sí: Reivindicaciones	1-16
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA):	Sí: Reivindicaciones	1-16
	No: Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

véase la hoja independiente

Casilla n.º VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional
--

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están totalmente respaldadas por la descripción:

véase la hoja independiente

Sobre el artículo V

**Declaración razonada con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial;
citas y explicaciones que apoyan tal declaración**

1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 WO 2014/019972 A1 (ROVI LAB FARMACEUT SA [ES]) 6 de febrero de 2014 (06-02-2014)
- D2 WO 2009/060473 A2 (PANACEA BIOTEC LTD [IN]; JAIN RAJESH [IN] Y COL.) 14 de mayo de 2009 (14-05-2009)
- D3 JAIN ANJALI Y COL: "Formulaciones inyectables de poli(ácido láctico) y sus copolímeros en uso clínico", REVISIONES AVANZADAS DE ENTREGA DE MEDICAMENTOS, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, NL, vol. 107, 14 de julio de 2016 (14-07-2016), páginas 213-227, XP029839856, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2016.07.002
- D4 KRANZ Y COL: "Un nuevo sistema de administración de medicamentos que se forma in situ para la administración parenteral controlada de medicamentos", REVISTA INTERNACIONAL DE FARMACÉUTICA, ELSEVIER, NL, vol. 332, n.º 1-2, 13 de febrero de 2007 (13-02-2007), páginas 107-114, XP005885960, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.09.033
- D5 SUSAN S D'SOUZA Y COL: "Procedimientos para evaluar la liberación de medicamentos in vitro a partir de sistemas de partículas poliméricas inyectables", INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 23, n.º 3, 1 de marzo de 2006 (01-03-2006), páginas 460-474, XP019370991, ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1007/S11095-005-9397-8
- D6 WEN LI Y COL: "Fabricación microfluídica de micropartículas para aplicaciones biomédicas", REVISIONES DE LA SOCIEDAD QUÍMICA, vol. 47, n.º 15, 1 de enero de 2018 (01-01-2018), páginas 5646-5683,

XP055571481,
Reino Unido
ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C7CS00263G

- D7 BASSYOUNI FATMA Y COL: "Avances y nuevas tecnologías aplicadas en el sistema de administración controlada de medicamentos",
INVESTIGACIÓN SOBRE INTERMEDIOS QUÍMICOS: UNA REVISTA INTERNAT., AMSTERDAM, NL,
vol. 41, n.º 4, 11 de agosto de 2013 (11-08-2013), páginas 2165-2200, XP035464518,
ISSN: 0922-6168, DOI: 10.1007/S11164-013-1338-2
[consultada el 11-08-2013]
- D8 KISSEL T Y COL: "Sistemas de depósito parenterales a base de poliésteres biodegradables",
REVISTA DE LIBERACIÓN CONTROLADA, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, NL,
vol. 16, n.º 1-2, 1 de junio de 1991 (01-06-1991), páginas 27-41, XP025567245,
ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(91)90028-C
[consultada el 01-06-1991]
- D9 GOMATHI THANDAPANI Y COL: "Fabricación de formulación de letrozol utilizando nanopartículas de quitosano mediante el procedimiento de gelificación iónica",
REVISTA INTERNACIONAL DE MACROMOLÉCULAS BIOLÓGICAS, ELSEVIER BV, NL,
vol. 104, 7 de febrero de 2017 (07-02-2017), páginas 1820-1832, XP085172964,
ISSN: 0141-8130, DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2017.01.147
- D10 P. Muralidhar: "SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS INYECTABLES DE LIBERACIÓN CONTROLADA: UNA VISTA GENERAL",
Asian Journal of Biomaterial Research, 1 de enero de 2017 (01-01-2017), páginas 6 a 15,
XP055621530,
[consultada el 12-09-2019]

La presente solicitud cumple los criterios del artículo 33(1) del PCT, porque el objeto de la reivindicación 1 es nuevo en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

El documento D1 describe composiciones adecuadas para formar un implante intramuscular in situ que comprenden un polímero termoplástico biodegradable de ácido poliláctico (PLA), DMSO y un compuesto inhibidor de aromatasa. La composición de un volumen máximo de 2 ml contiene 500 mg de letrozol para inyección intramuscular. D1 no dice nada sobre el tamaño de las partículas de polímero PLA.

3 Actividad inventiva (artículo 33(3) PCT)

La presente solicitud cumple los criterios del artículo 33(1) PCT, porque el objeto de las presentes reivindicaciones implica una actividad inventiva en el sentido del artículo 33(3) PCT.

- 3.1 El problema que se va a resolver en la presente solicitud era proporcionar una formulación de liberación sostenida de letrozol para el tratamiento adyuvante de primera línea del cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas con receptor hormonal positivo.
- 3.2 La solución propuesta por la presente solicitud es una composición para administración intramuscular (formación in situ de un implante) que comprende 10-500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable de poli(ácido láctico) donde el polímero tiene una distribución de masa de partículas con no más del 10 % por encima de 300 micrones, y/o donde dicho PLA tiene una distribución de masa de tamaño de partícula con no más del 80 % tiene un tamaño de partícula por debajo de 125 micrones, y/o con la distribución de volumen de tamaño de partícula de PLA con un D80 no por debajo de 135 micrones y con la liberación está entre el 2-30 % cada 28 días y/o con una liberación de 0,1-2 mg de letrozol cada día.
- 3.3 El estado de la técnica más cercano es el documento D1 porque este documento se refiere a composiciones inyectables que comprenden letrozol o anastrozol. En particular, la invención se refiere a composiciones adecuadas para formar un implante intramuscular que comprenden polímero termoplástico biodegradable de ácido poliláctico (PLA), dimetilsulfóxido (DMSO) y un compuesto inhibidor de aromatasa, un kit adecuado para la preparación in situ de la composición y su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer de mama.
- 3.4 El objeto de la reivindicación 1 se diferencia por tanto de este documento conocido de la técnica anterior en que se define el tamaño de partícula del polímero.
- 3.5 La solicitud contiene las pruebas comparativas 1 y 2 (que tienen partículas más grandes), 5 y 6 (que tienen partículas más pequeñas), por lo que carecen de la distribución de tamaño de partículas definida. Estos datos se comparan con los ejemplos inventivos 3 y 4.

Los datos son convincentes en cuanto al efecto, se agradece al solicitante la comparación gráfica adicional entre las figuras 3 y 4 (STIN). Para las pruebas de comparación 1, 2, la figura 3 muestra un gráfico cuyo gráfico es similar al gráfico de la figura 4 para las pruebas inventivas

3 y 4. Sin embargo, el gráfico de la figura 3 se desvía significativamente del gráfico de la figura 4 durante todo el período de tiempo. El gráfico según la invención es muy inferior al gráfico de los ejemplos comparativos y demuestra una liberación sostenida. Para las pruebas de comparación 5, 6 se observa que esas partículas de matriz de PLA forman aglomerados grandes y duros y, por tanto, no son adecuadas para la administración.

La liberación sostenida permite una terapia de supresión hormonal sostenida a largo plazo que es superior al tratamiento con el medicamento farmacéutico letrozol actualmente disponible. El comprimido Femara(R) se administra por vía oral. La figura 2 muestra la liberación sostenida en comparación con el comprimido oral Femara(R).

Las figuras 6+7 muestran que la disminución del nivel de estrógeno en plasma es mucho más pronunciada y prolongada con 50 mg, 100 mg de la formulación de la invención que con Femara(R). La figura 8 demuestra que el letrozol está mucho más presente en el plasma que en Femara(R).

Con respecto al efecto probado, el problema técnico objetivo reside en la provisión de una composición de letrozol con liberación sostenida mejorada.

- 3.6 A partir de D1, el lector experto comprende que el tamaño de partícula de API tiene un impacto: la presencia del ingrediente activo en solución o en suspensión afecta críticamente al procedimiento de liberación del ingrediente activo una vez que la formulación se inyecta por vía intramuscular. Por tanto, el tamaño de partícula del ingrediente activo tiene un efecto clave en el comportamiento final de la formulación. Por lo tanto, D1 evaluó el uso de fracciones de diferentes tamaños para determinar o estrechar un intervalo que sea adecuado y lo más definido posible. El resultado muestra que las partículas de tamaños intermedios, con valores medios cercanos a 100-300 micrones, pueden ser más útiles porque son retenidas por la matriz.
- 3.7 Sin embargo, D1 no dirige al lector experto en la formulación de partículas de matriz de PLA que tienen el letrozol API (en el interior), cuyas partículas de matriz deben tener un cierto intervalo de tamaño.

No obstante, en caso de que la persona experta generalizara desde el tamaño de partícula API en D1 a cierto tamaño de partículas que comprenden una matriz de PLA y API, y potencialmente consultaría la técnica anterior D2-D9, potencialmente encontraría la tendencia de aglomeración (véase la prueba comparativa 5, 6). Sin embargo, no identificaría el tamaño de partícula reivindicado de una manera directa durante la experimentación convencional de seguimiento y error.

Además, no esperaría que la concentración de letrozol de D1 pudiera reducirse considerablemente (véanse las figuras 2 y 8, aproximadamente 10 ng/ml) sin dejar de ser eficaz (véanse las figuras 6+7 reducción de estrógeno).

Este hallazgo se hace evidente a partir de D1 a la vista de los documentos D2-D9.

3.8 En resumen, se concluye que el objeto de las reivindicaciones no es obvio en el sentido del artículo 33(3) PCT.

4 **Aplicabilidad industrial** (artículo 33(3) PCT)

Las presentes reivindicaciones son de aplicación industrial (artículo 33(4) PCT).

Sobre el artículo VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

5 El formato de la reivindicación 8 para un segundo uso médico debe ser "... composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de [enfermedad xyz] donde el paciente que lo necesita se administra 0,1-2 miligramos de letrozol todos los días" (artículo 6 PCT).

6 El objeto de la reivindicación 12 parece estar relacionado con un mecanismo de acción que puede patentarse en casos excepcionales (artículo 6 PCT). En el presente caso, el objeto de la reivindicación 12 es un resultado a alcanzar que generalmente no está permitido para las reivindicaciones de producto con un propósito limitado.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: Elzaburu S.L.P. C/ Miguel Ángel, 21, 2º ES-28010 Madrid ESPAGNE		Date of mailing (day/month/year) 20.05.2020	
Applicant's or agent's file reference PCT-925		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2019/065318	International filing date (day/month/year) 12.06.2019	Priority date (day/month/year) 12.06.2018	
Applicant LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Brell, Eva Tel. +49 89 2399-6724	
---	---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT-925	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2019/065318	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12.06.2019	Priority date (<i>day/month/year</i>) 12.06.2018	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/00			
Applicant LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 07.04.2020		Date of completion of this report 20.05.2020	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Giese, Hans-Hermann Telephone No. +49 89 2399-8488 	

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-26 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

Drawings, Sheets

1-9 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2019/065318

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 13.05.2020 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents:
- D1 WO 2014/019972 A1 (ROVI LAB FARMACEUT SA [ES]) 6 February 2014 (2014-02-06)
- D2 WO 2009/060473 A2 (PANACEA BIOTEC LTD [IN]; JAIN RAJESH [IN] ET AL.) 14 May 2009 (2009-05-14)
- D3 JAIN ANJALI ET AL: "Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use",
ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL,
vol. 107, 14 July 2016 (2016-07-14), pages 213-227,
XP029839856,
ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2016.07.002
- D4 KRANZ ET AL: "A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery",
INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER,
NL,
vol. 332, no. 1-2, 13 February 2007 (2007-02-13), pages 107-114,
XP005885960,
ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2006.09.033
- D5 SUSAN S D'SOUZA ET AL: "Methods to Assess in Vitro Drug Release from Injectable Polymeric Particulate Systems",
PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC
PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL,
vol. 23, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 460-474,
XP019370991,
ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1007/S11095-005-9397-8
- D6 WEN LI ET AL: "Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications",
CHEMICAL SOCIETY REVIEWS,
vol. 47, no. 15, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 5646-5683,

- XP055571481,
UK
ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/C7CS00263G
- D7 BASSYOUNI FATMA ET AL: "Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system",
RESEARCH ON CHEMICAL INTERMEDIATES : AN INTERNAT.
JOURNAL, AMSTERDAM, NL,
vol. 41, no. 4, 11 August 2013 (2013-08-11), pages 2165-2200,
XP035464518,
ISSN: 0922-6168, DOI: 10.1007/S11164-013-1338-2
[retrieved on 2013-08-11]
- D8 KISSEL T ET AL: "Parenteral depot-systems on the basis of biodegradable polyesters",
JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL,
vol. 16, no. 1-2, 1 June 1991 (1991-06-01), pages 27-41,
XP025567245,
ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/0168-3659(91)90028-C
[retrieved on 1991-06-01]
- D9 GOMATHI THANDAPANI ET AL: "Fabrication of letrozole formulation using chitosan nanoparticles through ionic gelation method",
INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL
MACROMOLECULES, ELSEVIER BV, NL,
vol. 104, 7 February 2017 (2017-02-07), pages 1820-1832,
XP085172964,
ISSN: 0141-8130, DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2017.01.147
- D10 P. Muralidhar: "CONTROLLED RELEASE INJECTABLE DRUG DELIVERY: AN OVER VIEW",
Asian Journal of Biomaterial Research, 1 January 2017
(2017-01-01), pages 6-15, XP055621530,
[retrieved on 2019-09-12]

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses compositions suitable for forming an in situ intramuscular implant comprising a biodegradable thermoplastic polymer of polylactic acid (PLA), DMSO and an aromatase inhibitor compound. The composition of a maximum volume of 2 mL contains 500 mg of letrozole for intramuscular injection. D1 is silent about the particle sizes of the PLA polymer particles.

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of present claims involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 3.1 The problem to be solved in present application was to provide a sustained release formulation of letrozole for first line adjuvant treatment of breast cancer in hormone receptor-positive postmenopausal women.
- 3.2 The solution proposed by the present application is a composition for intramuscular administration (in situ forming of an implant) comprising 10-500 mg of letrozole and a biodegradable thermoplastic polymer of poly(lactic acid) wherein the polymer has a particle mass distribution with no more than 10% above 300 microns, and/or wherein said PLA has a particle size mass distribution with not more than 80% have a particle size below 125 microns, and/or with the PLA particle size volume distribution with a D80 not below 135 microns and with the release is between 2-30% each 28 days and/or with a release of 0.1-2 mg of letrozole every day.
- 3.3 The closest state of the art is document D1 because this document relates to injectable compositions comprising letrozole or anastrozole. In particular, the invention relates to compositions suitable for forming an intramuscular implant comprising biodegradable thermoplastic polymer of polylactic acid (PLA), dimethyl sulphoxide (DMSO) and an aromatase inhibitor compound, a suitable kit for the in situ preparation of the composition and its use as a medicine for the treatment of breast cancer.
- 3.4 The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known prior art document in that the particle size of the polymer is defined.

- 3.5 The application contains comparative tests 1 and 2 (having larger particles), 5 and 6 (having smaller particles), thus lacking the defined particle size distribution. These data are compared with inventive examples 3 and 4.

The data are convincing as to an effect, the applicant is thanked for the additional graphical comparison between figures 3 and 4 (STIN). For comparison tests 1, 2 the figure 3 shows a graph which graph looks similar to the graph in figure 4 for inventive tests 3 and 4. However, the graph in figure 3 significantly deviates from the graph in figure 4 over the whole period of time. The graph according to the invention is much lower than the graph of comparative examples and proves a sustained release. For comparison tests 5, 6 it is observed that those PLAs matrix particles form big and hard agglomerates and are, thus, not suitable for administration.

The sustained release allows a sustained long-term hormone suppression therapy which is superior to the the treatment with the pharmaceutical drug letrozole currently available. The Femara(R) tablet is administered orally. Figure 2 shows the sustained release in comparison with oral tablet Femara(R). Figures 6+7 shows that the decrease of estrogen plasma level is much steeper and longer with 50mg, 100mg of the inventive formulation than with Femara(R). Figure 8 proves that letrozole is much longer present in the plasma than Femara(R).

With regard to the proven effect, the objective technical problem resides in the provision of a letrozole composition with improved sustained release.

- 3.6 Starting from D1, the skilled reader understands, that the particle size of the API has an impact: the presence of the active ingredient in solution or in suspension critically affects the process of release of the active ingredient once the formulation is injected intramuscularly. The particle size of the active ingredient therefore has a key effect in the final behaviour of the formulation. Thus, D1 evaluated the use of different size fractions in order to determine or narrow an interval that is suitable and as well defined as possible. The result shows that particles of intermediate sizes, with mean values close to 100-300 microns, can be more useful because they are retained by the matrix.
- 3.7 However, D1 does not direct the skilled reader in formulating PLA matrix particles having the API letrozole (inside) which matrix particles must be in a certain size range.

Nevertheless, in case the skilled person would generalize from the API particle size in D1 to certain size of particles comprising a matrix of PLA and API, and potentially would consult the prior art D2-D9, he would potentially find the tendency of agglomeration (see comparative test 5, 6). However, he would not identify the claimed particle size in a straight forward manner during conventional trial and error experimentation.

Moreover, he would not expect that the letrozole concentration of D1 could be reduced considerably (see figure 2 and 8, about 10 ng/ml) while being still effective (see figures 6+7 reduction of estrogen).

This finding is rendered obvious starting from D1 in view of either the documents D2-D9.

- 3.8 Summarising, it is concluded that subject-matter in the claims is non-obvious within the meaning of Article 33(3) PCT.

4 Industrial Applicability (Article 33(3) PCT)

The present claims are industrially applicable (Article 33(4) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 5 The format of second medical use claim 8 should be "... composition of any one of claims 1 to 5, for use in the treatment of [disease xyz] wherein the patient in need thereof is administered from 0.1-2 milligrams of letrozole every day" (Article 6 PCT).
- 6 The subject-matter of claim 12 appears to relate to a mechanism of action which can be patented in exceptional cases (Article 6 PCT). In the present case, the subject-matter of claim 12 is a result-to-be-achieved which is generally not permitted for purpose-limited product claims.