

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D

Referencia : Expediente No. NC2020/0012526
Asunto : Solicitud de patente para COMPOSICIÓN INYECTABLE.
Solicitante : LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A
Fecha de solicitud : 7 de octubre de 2020

**RECONOCIMIENTO DEL INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
EMITIDO POR LA EPO**

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, de conformidad con lo dispuesto en la Resolución 59669 de 2020, respetuosamente me permito solicitar el reconocimiento de los resultados del Informe preliminar internacional de patentabilidad emitido por la EPO en la solicitud internacional PCT/EP2019/065318. Lo anterior teniendo en cuenta los siguientes documentos:

1. Formulario PI02-F20 para el procedimiento acelerado de exámenes de patente (PPH);
2. Informe preliminar internacional de patentabilidad emitido por la EPO como Autoridad Internacional encargada de dicho Informe y la correspondiente traducción al español de las partes relevantes de este documento.
3. Copia de las reivindicaciones que han sido determinadas por la EPO como otorgables con su respectiva traducción al español;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones, correspondiente a las reivindicaciones 1 a 7 y 16 consideradas otorgables por la EPO actuando como Autoridad encargada del Informe preliminar internacional de patentabilidad.
5. Comprobante de pago por concepto de modificación del capítulo reivindicatorio.
6. Finalmente, a continuación, se encuentra la tabla donde se consigna la correspondencia de las reivindicaciones que han sido consideradas como otorgables por la EPO y las presentadas junto con este memorial ante la SIC como modificación voluntaria.

TABLA DE CORRESPONDENCIA	
Reivindicaciones presentadas ante la SIC como OSP junto con este memorial	Reivindicaciones consideradas otorgables para la solicitud PCT/EP2019/065318
Reivindicación 1	Reivindicación 1
Reivindicación 2	Reivindicación 2
Reivindicación 3	Reivindicación 3
Reivindicación 4	Reivindicación 4
Reivindicación 5	Reivindicación 5
Reivindicación 6	Reivindicación 6
Reivindicación 7	Reivindicación 7
Reivindicación 8, correspondiente a la reivindicación 16 originalmente presentada.	Reivindicación 16

Se considera entonces, que las reivindicaciones presentadas son “suficientemente correspondientes” a las consideradas otorgables por la EPO, ya que las reivindicaciones presentadas ante la SIC se refieren a la misma materia de aquellas consideradas como otorgables por la Autoridad encargada del Informe preliminar internacional de patentabilidad.

Cumpliendo así lo dispuesto para que una solicitud sea aceptada en el procedimiento acelerado de exámenes de patente entre la EPO actuando como Autoridad encargada del Informe

preliminar internacional de patentabilidad y la SIC como Oficina de Segunda Presentación, atentamente solicito que se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de patente de invención.

Señora Directora,

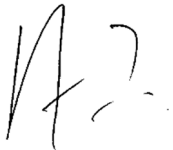
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

CC 79.780.910 de Bogotá

TP 114.908

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Procedimiento acelerado de exámenes de patente (PPH)

1	NÚMERO DE SOLICITUD ANTE LA SIC: NC2020/0012526		
2	GLOBAL - PPH ☐ PAÍS	3	PCT – PPH ☒ PAÍS OFICINA EUROPEA DE PATENTES
4	PROSUR ☐ PAÍS	5	Alianza del Pacifico (AdP) ☐ PAÍS
6	OFICINA DE PRIMERA PRESENTACIÓN (OPP) ☐	7	OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA) ☐
8	NÚMERO DE SOLICITUD O PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD (OPP) ☐ NÚMERO DE SOLICITUD EN OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA): ☐ NÚMERO DE SOLICITUD PCT: ☒		1. PCT/EP2019/065318
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS RINCÓN USCÁTEGUI		NOMBRES JOSÉ ANDRÉS	IDENTIFICACIÓN C.C .79.780.910 T.P .114.908
DIRECCIÓN Carrera 4 # 72 A - 35		No. TELÉFONO 3473611	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	CONDICIONES PARA ACCEDER A ESTE PROCESO:		
10.1. DATOS DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 18382413.5 (32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2018/06/12
10.2. DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT ☒ SI ☐ NO			
Solicitud Internacional No. PCT/EP2019/065318		Fecha	2019/06/12
Publicación Internacional No. WO/2019/238740		Fecha	2019/12/19
*El solicitante presenta una copia de la(s) reivindicación(es) patentable(s) u otorgable(s) de la solicitud de la Oficina de Primera Presentación que profirió el examen de patentabilidad, junto con una traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO *El solicitante presenta los resultados de búsqueda de la Oficina de Examen Anterior, junto con una traducción al castellano ☐ SI ☐ NO			
REQUISITOS PARA EL RECONOCIMIENTO DE LOS RESULTADOS DE EXÁMENES DE PATENTABILIDAD EFECTUADOS A SOLICITUDES EXTRANJERAS Para que la Superintendencia de Industria y Comercio pueda reconocer los resultados de exámenes de patentabilidad producidos por otras Oficinas de Propiedad Industrial se debe cumplir con las siguientes condiciones: (a) Al momento de solicitar el examen de patentabilidad, si el solicitante pide que se reconozcan exámenes de patentabilidad de otras oficinas extranjeras, deberá aportar junto con el pago de la tasa correspondiente, los siguientes anexos: (i) Copia de las resoluciones, fallos o decisiones que han sido relevantes para la determinación de la patentabilidad de la(s) solicitud(es) en la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad que contienen reivindicaciones patentables u otorgables que son la base de la petición, y si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO (ii) Copia de todas las reivindicaciones determinadas como patentables u otorgables en la Oficina que profirió el examen de patentabilidad y, si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO (iii) Copia de los antecedentes, información o documentos citados por el examinador de la Oficina de Primera Presentación del examen de patentabilidad, en las resoluciones, fallos o decisiones correspondientes, incluyendo la literatura no patente. Los documentos de patente deberán presentarse siempre y cuando no estén disponibles para la Superintendencia de Industria y Comercio mediante el simple acceso a bases de datos gratuitas. ☐ SI ☒ NO (iv) Una tabla de correspondencias de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la solicitud de la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad. ☒ SI ☐ NO			
11	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI C.C. No. 79.780.910 de Bogotá T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.			

10 (iv)	TABLA DE CORRESPONDENCIA DE REIVINDICACIONES		
Reivindicaciones en la solicitud en Colombia		Reivindicaciones otorgables en la solicitud internacional	Explicación sobre la suficiente correspondencia ó Comentarios que explican la correspondencia
1 - 8		1-7 y 16	Las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente NC2020/0012526 actualmente presentado corresponden a las reivindicaciones 1 a 7 y 16 consideradas como otorgables de acuerdo con el trabajo internacional de la Oficina Europea de Patentes como autoridad que realizó el reporte de examen preliminar Internacional.

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 sulfoxide (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.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2019/065318

Recuadro No. V	Declaración motivada según el artículo 35(2) sobre la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración		
1. Declaración			
Novedad	Sí:	<u>Reivindicaciones</u>	1-16
	No:	<u>Reivindicaciones</u>	
Nivel inventivo	Sí:	<u>Reivindicaciones</u>	1-16
	No:	<u>Reivindicaciones</u>	
Aplicación industrial	Sí:	<u>Reivindicaciones</u>	1-16
	No:	<u>Reivindicaciones</u>	
2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)			
<u>Ver hoja separada</u>			
Recuadro No. VIII	Algunas observaciones sobre la solicitud internacional		
Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:			
<u>Ver hoja separada</u>			

Re Ítem V

Declaración motivada sobre la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

[...]

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT porque la materia de la reivindicación 1 es nueva en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

El documento D1 divulga composiciones adecuadas para formar un implante muscular in situ que comprende un polímero termoplástico de ácido poliláctico (PLA), DMSO y un compuesto inhibidor de la aromataasa. La composición de un volumen máximos de 2 mL contiene 500 mg de letrozol para inyección intramuscular. D1 no dice nada sobre el tamaño de partículas de las partículas del polímero PLA.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

La presente solicitud cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT porque la materia de las presentes reivindicaciones implica un nivel inventivo en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

3.1 El problema 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 posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

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 en el que 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 una liberación entre 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 la aromataasa, 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 Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 se diferencia de este documento conocido del arte previo en que se define el tamaño de partícula del polímero.

3.5 La aplicación 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 mucho más bajo que el gráfico de los ejemplos comparativos y demuestra una liberación sostenida. Para las pruebas de comparación 5, 6 se observa que esas partículas de la matriz de PLA forman aglomerados grandes y duros y, por lo tanto, no son aptas para la administración.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2019/065318

La liberación sostenida permite una terapia de supresión hormonal sostenida a largo plazo que es superior al tratamiento con el fármaco letrozol actualmente disponible. La tableta de Femara (R) se administra por vía oral. La Figura 2 muestra la liberación sostenida en comparación con la tableta oral Femara®. 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 tiempo presente en el plasma que Femara(R).

En cuanto al efecto probado, el problema técnico objetivo reside en el suministro de una composición de letrozol con liberación sostenida mejorada.

3.6 A partir de D1, el lector experto entiende, que el tamaño de partícula del API tiene un impacto: la presencia del ingrediente activo en solución o en suspensión afecta críticamente el proceso 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 tanto, D1 evaluó el uso de fracciones de diferentes tamaños para determinar o estrechar un intervalo que es adecuado y lo mejor definido posible. El resultado muestra que las partículas de tamaños intermedios, con valores promedios cercanos a 100-300 micrones, puede ser más útiles porque están retenidos por la matriz.

3.7 Sin embargo, D1 no dirige al lector experto a formular partículas de matriz de PLA que tengan letrozol API (en el interior) cuyas partículas de matriz deben estar en un cierto rango de tamaño.

Sin embargo, 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 el arte previo D2-D9, podría encontrar la tendencia de aglomeración (ver prueba comparativa 5, 6). Sin embargo, no identificaría el tamaño de partícula reivindicado de una manera directa durante la experimentación convencional de prueba y error.

Además, no esperaría que la concentración de letrozol de D1 pudiera ser reducido considerablemente (ver figura 2 y 8, aproximadamente 10 ng / ml) sin dejar de ser eficaz (ver 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) del PCT.

4. Aplicación industrial (artículo 33(3) PCT)

Las presentes reivindicaciones tienen aplicación industrial (artículo 33(4) del PCT).

Re Ítem VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

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

6 El objeto de la reivindicación 12 parece estar relacionado con un mecanismo de acción que puede patentarse en casos excepcionales (artículo 6 del 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 limitado por su propósito.

from screening in a previous cohort for non-medical reasons may be eligible to be included in subsequent cohorts.)

Any other unspecified reason that, in the opinion of the investigator (or designee) or Sponsor, makes the subject unsuitable for enrollment.

5 PK results

Letrozole plasma concentrations have been analyzed up to Day 393 and Day 225 following a single intramuscular (IM) injection of Letrozole ISM 50 mg and 100 mg, respectively. The majority of subjects had sustained quantifiable letrozole plasma concentrations up to the last sampling time points reported in both groups (Figure 8).

- 10 Dose-normalized peak exposure (C_{max}/D) is comparable between both dose strength of Letrozole ISM.

Letrozole mean maximum exposure concentrations observed for Femara® at steady state (2.5 mg QD for 14 days) were approximately 12 and 8 fold the one observed for Letrozole 50 mg and 100 mg, respectively.

- 15 Plasma estrogen levels decreased rapidly from baseline following administration of letrozole. The hormones decreased to stable levels below 1 pg/mL at approximately 4 days post-Femara®/Letrozole ISM treatment (Figs. 6 and 7). The sustained suppression of estrogen levels were maintained for up to 281 days and 197 days for Letrozole ISM 50 mg and 100 mg, respectively. There were no apparent differences in the extent of
- 20 hormonal level decrease between Letrozole ISM 50 mg and 100 mg.

CLAIMS

- 1.- A stable sustained release letrozole composition for intramuscular administration suitable for forming an *in situ* intramuscular implant comprising from 10 to 500 mg of letrozole and a sterile biodegradable thermoplastic polymer of poly(lactic acid) (PLA),
5 wherein said PLA is milled; and/or wherein said PLA has a particle size mass distribution with not more than 10% above 300 microns, preferably not above 250 microns, when measured by analytical sieving according to USP<786> and/or said PLA has a particle size volume distribution with a D90 not above 330 microns, preferably not above 280 microns when measured by laser diffraction analysis; and/or wherein said PLA has a
10 particle size mass distribution where not more than 80 % of the particles have a particle size below 125 microns, when measured by analytical sieving according to USP<786> and/or said PLA has a particle size volume distribution with a D80 not below 135 microns when measured by laser diffraction analysis; and wherein the release of the active agent from the implant is between 2 and 30 % of the active agent each 28 days, preferably is
15 between 5 and 25 % of the active agent each 28 days; and/or wherein the composition releases from 0.1 to 2 milligrams of letrozole every day, preferably from 0.13 to 0.80 milligrams of letrozole every day.
- 2.- The stable sustained release letrozole composition according to the preceding claim, characterized in that said composition releases up to 30 % of the letrozole in 30 days,
20 preferably up to 25 % of the letrozole in 30 days; or up to 50 % of the letrozole in 100 days, preferably in 120 days and more preferably in 130 days; or said composition releases up to 80 % of the letrozole in 140 days, preferably in 180 days, more preferably in 200 days; or composition releases up to 80 % of the letrozole in 240 days, in an *in vitro* dissolution test performed with horizontal orbital motion at 50 rpm; medium: PBS
25 pH 7.4.; temperature: 37 ± 0.5 °C; analytical technique HPLC/UV; wavelength 230 nm.
- 3.- The stable sustained release composition according to any one of the preceding claims, wherein the composition releases the drug with an immediate onset of action and continuously for at least 1 month, preferably at least 3 months, more preferably at least 6 months, even more preferably at least 12 months.
- 30 4- The stable sustained release composition according to any one of the preceding claims, wherein the composition releases the drug with an immediate onset of action and continuously between 3 and 6 months.

- 5.- The stable sustained release composition according to any one of the preceding claims, wherein the composition is an injectable intramuscular depot and sterile composition suitable for forming an *in situ* solid, semisolid or a gel implant in a body.
6. A process for preparing the stable sustained release letrozole composition of any one of the preceding claims, comprising mixing the components of the composition up to 15 minutes prior to administration, preferably 10 minutes prior to administration, more preferably 5 minutes prior to administration.
- 7.- The process according to the preceding claim, wherein the composition is prepared by mixing the solvent with a previous solid mix of letrozole and PLA.
- 8.- The stable sustained release composition of any one of claims 1 to 5, for use in administering a patient in need thereof from 0.1-2 milligrams of letrozole every day.
9. The stable sustained release composition for use according to the preceding claim, for administering a patient in need thereof from 0.13-0.8 milligrams of letrozole every day.
- 10.- The stable sustained release composition for use according to any one of the two preceding claims, wherein the composition provides a plasma level of letrozole between 1 and 40 ng/ml after 2 days from the implant administration.
- 11.- The stable sustained release composition for use according to any one of the three preceding claims, wherein the composition provides a plasma level of letrozole between 1.5 and 30 ng/ml after 2 days from the implant administration.
- 12.- The stable sustained release composition for use according to any one of the four preceding claims, for suppressing estradiol plasma levels to less than 1 pg/ml after 4 days from the implant administration.
- 13.- The stable sustained release composition for use according to any one of the five preceding claims, for aromatase inhibition, preferably in humans.
- 14.- The stable sustained release composition for use according to any one of the six preceding claims, for treating breast cancer.
- 15.- The stable sustained release composition for use according to any one of the seven preceding claims, for adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone

REIVINDICACIONES

1. Una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli(ácido láctico) (PLA), donde dicho PLA está molido; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786>, y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP<786> y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y/o donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día, preferiblemente de 0,13 a 0,80 miligramos de letrozol al día.

2. La composición de letrozol de liberación mantenida estable según la reivindicación anterior, caracterizada por que dicha composición libera hasta 30 % del letrozol en 30 días, preferiblemente hasta 25 % del letrozol en 30 días, o hasta 50 % del letrozol en 100 días, preferiblemente en 120 días y más preferiblemente en 130 días; o dicha composición libera hasta 80 % del letrozol en 140 días, preferiblemente en 180 días, más preferiblemente en 200 días; o la composición libera hasta 80 % del letrozol en 240 días, en un ensayo de disolución *in vitro* realizado con movimiento orbital horizontal a 50 rpm; medio: PBS pH 7,4; temperatura: $37 \pm 0,5$ °C; técnica analítica CLAR/UV; longitud de onda 230 nm.

3. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 12 meses.
4. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua entre 3 y 6 meses.
5. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril adecuada para formar un implante sólido, semisólido o de gel *in situ* en un cuerpo.
6. Un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar los componentes de la composición hasta 15 minutos antes de la administración, preferiblemente 10 minutos antes de la administración, más preferiblemente 5 minutos antes de la administración.
7. El procedimiento según la reivindicación anterior, donde la composición se prepara mezclando el disolvente con una mezcla sólida previa de letrozol y PLA.
8. La composición de liberación mantenida estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en la administración a una paciente con necesidad de la misma de 0,1-2 miligramos de letrozol al día.
9. La composición de liberación mantenida estable para uso según la reivindicación anterior, para administrar a una paciente con necesidad de la misma de 0,13-0,8 miligramos de letrozol al día.
10. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, donde la composición proporciona una concentración

plasmática de letrozol entre 1 y 40 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

11. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, donde la composición proporciona una concentración plasmática de letrozol entre 1,5 y 30 ng/ml después de 2 días de la administración del implante.

12. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores para inhibir las concentraciones plasmáticas de estradiol a menos de 1 pg/ml después de 4 días de la administración del implante.

13. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, para la inhibición de la aromatasa, preferiblemente en seres humanos.

14. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, para tratar el cáncer de mama.

15. La composición de liberación mantenida estable para uso según cualquiera de las siete reivindicaciones anteriores, para el tratamiento posquirúrgico de mujeres menopáusicas con cáncer de mama incipiente positivo para los receptores hormonales o para el tratamiento posquirúrgico prolongado de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente que han recibido terapia posquirúrgica convencional con tamoxifeno previa, o para el tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para los receptores hormonales o avanzado desconocido.

16. Un kit adecuado para la preparación *in situ* de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende dos envases o jeringas, donde el primer envase o jeringa comprende el letrozol y el PLA y el segundo envase o jeringa comprende el disolvente, preferiblemente DMSO.

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D

Referencia : Expediente No. NC2020/0012526
Asunto : Solicitud de patente para COMPOSICIÓN INYECTABLE.
Solicitante : LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.
Fecha de solicitud : 7 de octubre de 2020

MODIFICACIONES VOLUNTARIAS

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderado de la sociedad solicitante para el asunto en referencia, doy alcance a mi memorial de PPH con el fin de modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De esta manera, se presenta junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado, conformado por 8 reivindicaciones, en el que se han eliminado las antiguas reivindicaciones 8 a 15.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se ajusta completamente a lo exigido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

I. PETICIÓN

Amablemente solicito a ese Despacho aceptar las modificaciones aquí presentadas y considerar el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial durante las etapas siguientes del trámite administrativo de la solicitud de patente de referencia.

II. ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de modificación del capítulo reivindicatorio;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

REIVINDICACIONES

1. Una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular in situ que comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli(ácido láctico) (PLA), donde dicho PLA está molido; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, preferiblemente no superior a 250 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP, y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D90 no superior a 330 micrómetros, preferiblemente no superior a 280 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y/o donde dicho PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas en la que como máximo 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, cuando se mide mediante tamizado analítico según USP y/o dicho PLA tiene una distribución volumétrica del tamaño de las partículas con un D80 no inferior a 135 micrómetros cuando se mide mediante análisis de difracción láser; y donde la liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días, preferiblemente es entre 5 y 25 % del agente activo cada 28 días; y/o donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día, preferiblemente de 0,13 a 0,80 miligramos de letrozol al día.
2. La composición de letrozol de liberación mantenida estable según la reivindicación anterior, caracterizada por que dicha composición libera hasta 30 % del letrozol en 30 días, preferiblemente hasta 25 % del letrozol en 30 días, o hasta 50 % del letrozol en 100 días, preferiblemente en 120 días y más preferiblemente en 130 días; o dicha composición libera hasta 80 % del letrozol en 140 días, preferiblemente en 180 días, más preferiblemente en 200 días; o la composición libera hasta 80 % del letrozol en 240 días, en un ensayo de disolución in vitro realizado con movimiento orbital horizontal a 50 rpm; medio: PBS pH 7,4; temperatura: $37 \pm 0,5$ °C; técnica analítica CLAR/UV; longitud de onda 230 nm.
3. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 12 meses.
4. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la acción y de manera continua entre 3 y 6 meses.
5. La composición de liberación mantenida estable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril adecuada para formar un implante sólido, semisólido o de gel in situ en un cuerpo.
6. Un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar los componentes de la

composición hasta 15 minutos antes de la administración, preferiblemente 10 minutos antes de la administración, más preferiblemente 5 minutos antes de la administración.

7. El procedimiento según la reivindicación anterior, donde la composición se prepara mezclando el disolvente con una mezcla sólida previa de letrozol y PLA.

8. Un kit adecuado para la preparación in situ de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende dos envases o jeringas, donde el primer envase o jeringa comprende el letrozol y el PLA y el segundo envase o jeringa comprende el disolvente, preferiblemente DMSO.