

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

Señor
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**COMPOSICIÓN INYECTABLE**”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/065318
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de junio de 2019.
PRIORIDAD: EP, 18382413.5, 12 de junio de 2018.

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 11 de junio de 2021, bajo el número NC2021/0007675, 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 8 del radicado N° NC2021/0007675 del 11 de junio de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una formulación trimestral de letrozol y/o anastrozol para el tratamiento posquirúrgico de primera línea del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas positivas para los receptores de hormonas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición de letrozol de liberación sostenida estable para administración por vía intramuscular, adecuada para formar un implante intramuscular *in situ*, la cual comprende de 10 a 500mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA); un procedimiento de preparación de dicha composición y un kit para la preparación *in situ* de la composición.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

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



Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0012526 el 7 de octubre de 2020, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN INYECTABLE”. Este título es muy general para nombrar el objeto de la solicitud contenido en algunas partes de la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE LETROZOL, UN POLÍMERO TERMOPLÁSTICO BIODEGRADABLE ESTÉRIL DE POLI (ÁCIDO LÁCTICO) (PLA) Y DIMETILSULFOXIDO, SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y UN KIT PARA LA PREPARACIÓN *IN SITU* DE LA COMPOSICIÓN”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque la frase “*para administración por vía intramuscular*” no es una característica técnica de una composición. Se recuerda al solicitante que una composición se caracteriza únicamente por sus componentes y proporciones. Se sugiere retirar dicha expresión.
- La reivindicación 1 no es clara ya que el término “*estable*” en el preámbulo, no es claro porque podría referirse a la estabilidad de la composición o a que la liberación sea estable. Se sugiere eliminar dicho término.
- De la descripción se desprende que la característica “*en donde la composición comprende el disolvente dimetilsulfóxido (DMSO)*” (pág. 3, lín. 15 a 16) (formulación 1 a 12, pág. 10 a 12), es esencial para la invención puesto que forma parte de la solución al problema a resolver, pero no se menciona en las reivindicaciones de la composición. Se sugiere incluir esta característica esencial en las reivindicaciones.
- La reivindicación 1 no es concisa porque las expresiones “*superior a 300 micrómetros*” “*no superior a 250 micrómetros*”, “*no superior a 330 micrómetros*”, “*no superior a 280 micrómetros*”, “*inferior a 125 micrómetros*” y “*no inferior a 135 micrómetros*” no limitan el alcance de la reivindicación, dificultando determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 1 no es concisa porque incluye el término “*preferiblemente*” que precede una característica, el cual no es limitativo porque hace opcional la característica y no limita su alcance. Se sugiere retirarla o incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Las reivindicaciones 1 a 5 se refieren a las siguientes frases “*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*” (Reiv. 1); “*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 ± 0,5 °C; técnica analítica CLAR/UV; longitud de onda 230 nm*” (Reiv. 2); “*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*” (Reiv. 3); “*donde la composición libera el fármaco con un comienzo inmediato de la*

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

acción y de manera continua entre 3 y 6 meses” (Reiv. 4); *“es una composición intramuscular inyectable de absorción lenta y estéril”* (Reiv. 5); las cuales sugieren un resultado a alcanzar y no definen a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere retirarlas o reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

- La reivindicación 5 no es clara porque la frase *“para formar un implante sólido, semisólido o de gel in situ en un cuerpo”* indica el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a una composición. Se sugiere modificar la reivindicación precisando que la composición es un implante sólido, semisólido o de gel *in situ*, y eliminar la palabra *“para”*.
- La reivindicación 6 no es clara ni concisa porque solo indica que se deben mezclar los componentes sin especificar cuáles son dichos componentes. Además, el tiempo de preparación antes de la administración no es una característica técnica de un proceso de preparación. Se recuerda al solicitante que un procedimiento o proceso de preparación, se define mediante una secuencia lógica de etapas con sus condiciones técnicas esenciales. Se sugiere nombrar los componentes que se deben mezclar y retirar de la reivindicación la expresión *“hasta 15 minutos antes de la administración, preferiblemente 10 minutos antes de la administración, más preferiblemente 5 minutos antes de la administración”*.
- Se sugiere que las reivindicaciones 6 y 8 relacionadas con el procedimiento de preparación de la composición y el kit para la preparación *in situ* de la composición, sean reivindicaciones independientes.
- Se sugiere fusionar la reivindicación 7 con la 6, y especificar que el disolvente es dimetilsulfóxido (DMSO) puesto que forma parte de la solución al problema a resolver (pág. 3, lín. 15 a 16) (formulación 1 a 12, pág. 10 a 12) como se requirió previamente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de junio de 2018 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014019972	“Injectable compositions comprising letrozole or anastrozole”	06 de febrero de 2014
D2	Yapar, E. et al.	“Injectable In Situ Forming Microparticles: A Novel Drug Delivery System”	20 de febrero de 2012

El documento D1¹ divulga una composición adecuada para formar un implante intramuscular que comprende un polímero termoplástico biodegradable de ácido poliláctico (PLA), DMSO y un compuesto inhibidor de aromatasa; un kit adecuado para la formación *in situ* de la composición y su uso como medicamento para tratamiento del cáncer de mama (Resumen).

¹<https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2014019972&tab=PCTBIBLIO>

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

El documento D2² divulga formulaciones inyectables que forman micropartículas *in situ* (ISM) como nueva técnica de encapsulación para proporcionar un efecto terapéutico prologando con efectos adversos reducidos. Las formulaciones ISM permiten obtener un implante como sistema de entrega de bajo riesgo en la descarga de dosis, reproducible, fácilmente aplicable y bien tolerado comparado con los implantes quirúrgicos clásicos (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende” (Radicado N° NC2021/0007675 del 11 de junio de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición de liberación mantenida adecuada para formar un implante intramuscular <i>in situ</i> que comprende:	Composición adecuada para formar un implante intramuscular <i>in situ</i> que comprende: (Reiv. 1)	Sistemas intramusculares o subcutáneos de liberación controlada para formar implantes o micropartículas <i>in situ</i> . (pág. 308, col.1, párr. 1; col. 2, párr. 1)
10 a 500 mg de Letrozol	500 mg de Letrozol. (Reiv. 12)	Fármacos anticánceres (pág. 308, col. 2, párr. 1)
Un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA)	Un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) (Reiv. 1)	Polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA). (pág. 308, col. 2, párr. 1)
PLA está molido; y/o 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	No menciona.	Partículas poliméricas biodegradables, biocompatibles e inyectables de tamaño inferior a 250 µm. (pág. 308, col. 1, párr. 2)

²Yapar, E., İnal, Ö., Özkan, Y., & Baykara, T. (2012). *Injectable In Situ Forming Microparticles: A Novel Drug Delivery System*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2). doi:10.4314/tjpr.v11i2.19

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

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		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición adecuada para formar un implante intramuscular *in situ*, que comprende un polímero termoplástico biodegradable de ácido poli láctico (PLA), DMS y un compuesto inhibidor de aromatasas como el letrozol en una cantidad de 500mg (Reiv. 1 y 12) para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos (pág. 1, lín. 20 a 25). Adicionalmente, el documento D1 refiere una formulación (pág. 13, Formulación 2) que tiene la misma composición cualicuantitativa de la formulación 2 de la solicitud (pág. 10, formulación 2), la cual además presenta las mismas características en el tamaño de partículas de letrozol ($d(0,1) = 38,21\ \mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35\ \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 312,13\ \mu\text{m}$) y en las especificaciones del polímero de ácido láctico (Grupo terminal éster de viscosidad intrínseca de 0.3 dl/g irradiado con materia prima a 10KGy) (pág. 13, lín. 6 a 9 y Formulación 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud precisa que el PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros, dado que la composición divulgada en D1 ya proporcionaba niveles de letrozol en sangre desde el inicio y de forma continua durante un periodo de tres meses e incluso cuatro meses (Fig. 1 a 3), evitando la necesidad de regímenes posológicos diarios y mejorando la calidad de vida del paciente (pág. 2, lín. 10 a 13).

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

Sin embargo, el incluir el PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros para obtener una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a sistemas intramusculares o subcutáneos de liberación controlada para formar implantes o micropartículas *in situ*, los cuales pueden comprender agentes anticancerígenos y polímeros como el polímero termoplástico poli (ácido láctico) (PLA), en donde las partículas del polímero biodegradable y biocompatible tienen tamaños inferiores a 250 μm (pág. 308, col.1, párr. 1 y 2; col. 2, párr. 1).

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir al PLA con un tamaño de partícula inferior a 250 µm del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 6 consiste en: *“Un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende”* (Radicado N° NC2021/0007675 del 11 de junio de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para preparar la composición de letrozol de liberación mantenida estable de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:	Un proceso de preparación de una composición en un Kit de dos jeringas que comprende: (pág. 8, lín. 9 a 11)	Un procedimiento para preparar formulaciones polímero- fármaco que forman un implante <i>in situ</i> . (pág. 308, col. 2, párr. 1)
Mezclar los componentes de la composición	Mantener en una jeringa el polímero y el inhibidor de aromatasa en estado sólido y el solvente en una segunda jeringa, combinando los productos (pág. 8, lín. 9 a 19)	Disolver polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA) en un solvente miscible en agua como el dimetil sulfoxido (DMSO). El fármaco se encuentra en la solución polimérica (pág. 308, col. 2, párr. 1)
Reiv. 1. -Letrozol 10 a 500 mg -Un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) -PLA está molido; y/o 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;	-El inhibidor de aromatasa es Letrozol 500 mg (Reiv. 12) -El polímero es un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) (Reiv. 1) <u>-No menciona</u>	-Fármacos anticánceres (pág. 308, col. 2, párr. 1) -Polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA). (pág. 308, col. 2, párr. 1) -Partículas poliméricas biodegradables, biocompatibles e inyectables de tamaño inferior a 250 µm. (pág. 308, col. 1, párr. 2)

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

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		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un proceso de preparación de una composición en un Kit de dos jeringas, que comprende una primera jeringa con un polímero y un inhibidor de aromataasa en estado sólido, y una segunda jeringa con un solvente, en donde la composición se reconstituye a través de un conector entre las dos jeringas para combinar los productos a través de un movimiento de émbolos (pág. 8, lín. 9 a 19); en la composición el compuesto inhibidor de aromataasa es letrozol y el polímero es el poli (ácido láctico) (PLA) (Reiv. 1 y 12).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el procedimiento divulgado de D1 consiste en que en el procedimiento para preparar la composición de la solicitud, el PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros.

No se evidencia un efecto asociado al incluir en el procedimiento de preparación, al PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros, dado que con el procedimiento divulgado en D1 ya se preparaba un composición de liberación sostenida que proporcionaba niveles de letrozol en sangre desde el inicio y de forma continua durante un periodo de tres meses e incluso cuatro meses (Fig. 1 a 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de preparación conocido en D1 con el fin de obtener un procedimiento alternativo?

Sin embargo, el incluir en el procedimiento de preparación, al PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros para obtener un proceso de preparación, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un procedimiento para preparar formulaciones polímero- fármaco que forman un implante *in situ*, en el que se disuelve un polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA) en un solvente miscible en agua como el dimetil sulfoxido (DMSO) encontrándose el fármaco en la solución polimérica (pág. 308, col. 2, párr. 1); las

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

partículas del polímero biodegradable y biocompatible tienen tamaños inferiores a 250 µm (pág. 308, col.1, párr. 1 y 2; col. 2, párr. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir al PLA con un tamaño de partícula inferior a 250 µm del procedimiento de D2 en el proceso de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 7 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 8 consiste en: “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.” (Radicado N° NC2021/0007675 del 11 de junio de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un kit adecuado para la preparación <i>in situ</i> de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:	Kit adecuado para la preparación <i>in situ</i> de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde: (Reiv. 1, 12 y 15)	Un procedimiento para preparar formulaciones polímero- fármaco que forman un implante <i>in situ</i> . (pág. 308, col. 2, párr. 1)
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.	el compuesto inhibidor de aromatasas de fórmula general (1) y el polímero en forma sólida están en un primer recipiente y el DMSO está en un segundo recipiente separado (Reiv. 1, 12 y 15)	Disolver polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA) en un solvente miscible en agua como el dimetil sulfoxido (DMSO). El fármaco se encuentra en la solución polimérica. (pág. 308, col. 2, párr. 1)
Reiv. 1. -Letrozol 10 a 500 mg -Un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) -PLA está molido; y/o 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	-El inhibidor de aromatasas es Letrozol 500 mg (Reiv. 12) -El polímero es un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) (Reiv. 1) <u>-No menciona</u>	-Fármacos anticánceres (pág. 308, col. 2, párr. 1) -Polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA). (pág. 308, col. 2, párr. 1) -Partículas poliméricas biodegradables, biocompatibles e inyectables de tamaño inferior a 250 µm. (pág. 308, col. 1, párr. 2)

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

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		
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga un Kit adecuado para la preparación *in situ* de una composición, en donde el compuesto inhibidor de aromatasa de fórmula general (1) y el polímero en forma sólida están en un primer recipiente y el DMSO está en un segundo recipiente separado (Reiv. 15); el inhibidor de aromatasa es letrozol 500 mg (Reiv. 12) y el polímero es un polímero termoplástico biodegradable estéril de poli (ácido láctico) (PLA) (Reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8 y el kit divulgado de D1 consiste en que en el kit para preparar la composición de la solicitud, el PLA tiene una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros.

No se evidencia un efecto asociado al incluir en el Kit para preparar la composición, al PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros, dado que con el Kit de D1 ya se preparaba una composición de liberación sostenida que proporcionaba niveles de letrozol en sangre desde el inicio y de forma continua durante un periodo de tres meses e incluso cuatro meses (Fig. 1 a 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el Kit para la preparación *in situ* de la composición conocido en D1 con el fin de obtener un Kit alternativo?

Sin embargo, el incluir al PLA con una distribución másica del tamaño de las partículas con como máximo 10 % superior a 300 micrómetros, y/o un D90 no superior a 330 micrómetros, y/o como máximo 80 % de las partículas con un tamaño de partícula inferior a 125 micrómetros, y/o un D80 no inferior a 135 micrómetros para obtener un proceso de preparación, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un procedimiento para preparar formulaciones polímero- fármaco que forman un implante *in situ*, en el que se disuelve un polímero termoplástico como el poli (ácido láctico) (PLA) en un solvente miscible en agua como el dimetil sulfoxido (DMSO) encontrándose el fármaco en la

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

solución polimérica (pág. 308, col. 2, párr. 1); las partículas del polímero biodegradable y biocompatible tienen tamaños inferiores a 250 µm (pág. 308, col.1, párr. 1 y 2; col. 2, párr. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el PLA con un tamaño de partícula inferior a 250 µm de D2 en el Kit de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

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

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014019972	1 a 8	Nivel Inventivo
D2	Yapar, E. et al.	1 a 8	Nivel inventivo

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012526		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/065318		12 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
12/06/2018				x					
Solicitante									
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8
Palabras clave utilizadas	Sustained release composition Intramuscular Implant OR <i>In situ</i> forming depots Letrozole Polymer of poly (lactic acid) OR PLA dimethyl sulfoxide OR DMSO Particle size OR 300 micron*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 31/4196, A61K 47/34
	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/EPO	WO2014019972	06/02/2014	1 a 8	(pág. 1, lín. 20 a 25)(pág. 2, lín. 10 a 13)(pág. 8, lín. 9 a 11)(pág. 8, lín. 9 a 19)(pág. 13, Formulación 2)(pág. 13, lín. 6 a 9 y Formulación 2)(Fig. 1 a 3)(Reiv. 1, 12 y 15).	Y
	WO2009060473	14/05/2009	-	-	A
	EP2394663	14/12/2011	-	-	A
Espacenet	US4419340	06/12/1983	-	-	A
	US2017128424	11/05/2017	-	-	A
	WO2007041593	12/04/2007	-	-	A
	US2015094518	02/04/2015	-	-	A
	CN106994117	01/08/2017	-	-	A
Patbase	WO2007147861	27/12/2007	-	-	A
	US2013171202	04/07/2013	-	-	A
Derwent	ES2390439	13/11/2012	-	-	A
	WO2011151355	08/12/2011	-	-	A
	WO2011151356	08/12/2011	-	-	A

Oficio N° 12229 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0012526

GoogleScholar	Yapar, E. et al	20/02/2012	1 a 8	(pág. 308, col.1, párr. 1 y 2; col. 2, párr. 1)	Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Lee, B. K., Yun, Y., & Park, K. (01/06/2016). PLA micro- and nano particles. <i>Advanced drug delivery reviews</i> , 107, 176–191. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.020			
		Da Silva, D., Kaduri, M., Poley, M., Adir, O., Krinsky, N., Shainsky-Roitman, J., & Schroeder, A. (2018). <i>Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems</i> . <i>Chemical Engineering Journal</i> , 340, 9–14. doi:10.1016/j.cej.2018.01.010			
		Randolph, T. W., Randolph, A. D., Mebes, M., & Yeung, S. (1993). <i>Sub-micrometer-sized biodegradable particles of poly(L-lactic acid) via the gas antisolvent spray precipitation process</i> . <i>Biotechnology Progress</i> , 9(4), 429–435. doi:10.1021/bp00022a010			
		Yapar, E., İnal, Ö., Özkan, Y., & Baykara, T. (20/02/2012). <i>Injectable In Situ Forming Microparticles: A Novel Drug Delivery System</i> . <i>Tropical Journal of Pharmaceutical Research</i> , 11(2). doi:10.4314/tjpr.v11i2.19			
(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: 22/06/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martinez Contreras					