

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0012526

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE LETROZOL Y UN POLÍMERO TERMOPLÁSTICO BIODEGRADABLE ESTÉRIL DE POLI (ÁCIDO LÁCTICO) (PLA), SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y UN KIT PARA LA PREPARACIÓN IN SITU DE LA COMPOSICIÓN

Solicitante: LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.

Fecha de solicitud: 07 de diciembre de 2020

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **12229**, notificado el 03 de agosto de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 9 reivindicaciones, en donde se realizaron los siguientes cambios:

- En las Reivindicaciones 1 y 8 se definió que la composición comprende o se prepara con DMSO, lo cual encuentra soporte al menos en la página 4, líneas 45 y 46 y en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminaron las modalidades preferibles reclamadas a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, las cuales encuentran soporte en las modalidades preferidas reclamadas en la Reivindicación 1;
- se eliminó la expresión “*hasta 15 minutos antes de la administración*” de la antigua Reivindicación 6;

- se actualizó la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TITULO

El Examinador señala que el título es muy general y no tiene relación con el objeto de la descripción y las reivindicaciones. Así entonces, siguiendo las amables sugerencias del Examinador presento un título modificado para la presente solicitud de patente:

“COMPOSICIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE LETROZOL Y
UN POLÍMERO TERMOPLÁSTICO BIODEGRADABLE ESTÉRIL DE POLI (ÁCIDO LÁCTICO) (PLA),
SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y UN KIT PARA LA PREPARACIÓN IN SITU DE LA
COMPOSICIÓN”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al 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.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

3.1. En cuanto a la expresión “*para administración por vía intramuscular*”, quisiera señalar que esta hace parte del preámbulo dado que es anterior al conector “*comprende*” y pretende únicamente aclarar el campo de la invención. Además, a la vista del contenido de la descripción, esta expresión es clara para el experto en la materia. Asimismo, en cuanto al término “*estable*”, este hace parte del preámbulo y es claro de la lectura del Capítulo Descriptivo que el término se refiere a que la composición es estable. En concreto, este término se define con claridad en la descripción.

3.2. Ahora bien, con respecto a la inclusión del DMSO como un componente esencial en la Reivindicación 1, llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en donde se ha incluido esta limitación en la reivindicación 1. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

3.3. En cuanto a las expresiones que contienen “mayor”, “no mayor”, “menor” o “no menor”, quisiera señalar que estas expresiones definen claramente un límite mayor o menor para cada uno de los valores que caracterizan el tamaño de partícula del PLA en la composición reclamada y dichas expresiones son utilizadas usualmente para expresar el tamaño de partícula de una sustancia. Vale la pena resaltar que en área de los polímeros se expresa usualmente el tamaño de partícula en términos de rangos, ya que estos corresponden a distribuciones y no a valores puntuales. Además, vale la pena resaltar que todos los rangos reclamados encuentran soporte adecuado a lo largo del Capítulo Descriptivo y fueron ensayados en los ejemplos de la presente solicitud. Por lo tanto, solicito amablemente que se considere superada la objeción al respecto.

3.4. Con respecto al término “preferible”, quisiera señalar que este término se ha eliminado de todas las reivindicaciones. Adicionalmente, se han añadido las reivindicaciones 2 y 3 referidas a las realizaciones preferidas eliminadas de la reivindicación 1.

3.5. En cuanto a las expresiones que se refieren a resultados a alcanzar, queremos resaltar que estos son aceptables toda vez están acompañados de las características estructurales definidas en la reivindicación independiente. De esta manera, sería claro para una persona medianamente versada en la materia que no se está reclamando cualquier alternativa que llegue a dicho resultado sino, por el contrario, las expresiones objetadas tratan de aclarar que los resultados reclamados se logran a partir de las composiciones con las características estructurales definidas en la Reivindicación 1. Es importante resaltar que son precisamente las características estructurales definidas en la reivindicación 1 las que permiten que se obtengan los perfiles de liberación indicados. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

3.6. Con respecto a la Reivindicación 5, quisiera resaltar que es claro para el experto en la materia que estos implantes se forman en el cuerpo, una vez son inyectados, por lo que

se usa la expresión “para formar un implante sólido” en dicha reivindicación. Esta tecnología es conocida por el experto en la materia y consiste en que, tras la inyección, el disolvente difunde a los tejidos y se forma así el implante sólido. Lo que es nuevo y sorprendente para el experto en la materia es que el tamaño de partícula del polímero tenga este impacto en la liberación del fármaco y en la formación del implante. De esta manera, la composición reivindicada, previamente a su inyección, no es en sí un implante sólido. Así entonces, considero que esta expresión es clara para el experto en la materia y la objeción al respecto deber ser tenida como superada.

3.7. En cuanto a la Reivindicación 6, llamo respetuosamente la atención del examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en donde ha eliminado la expresión “*hasta 15 minutos antes de la administración*” y se considera que los componentes a los que se hace referencia en esta reivindicación son claros para el experto en la materia puesto que son los definidos en la reivindicación 1, donde se explica que la composición comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poliácido láctico (PLA) con unas características de tamaño de partícula concretas, y DMSO.

3.8. En cuanto a hacer independientes las Reivindicaciones 6 y 8, quisiera señalar que las dependencias de estas reivindicaciones son incluidas para asegurar la concisión del Capítulo Reivindicatorio y evitar la repetición de materia que se había mencionado anteriormente y aclarar que el procedimiento y el kit reclamado están directamente relacionados con la composición reclamada en las Reivindicaciones 1 a 7. Además, es precisamente la dependencia de las reivindicaciones anteriores lo que especifica los componentes de la composición, ya que en la reivindicación 1 se explica que la composición comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poliácido láctico (PLA) con unas características de tamaño de partícula concretas, y DMSO. Por lo tanto, solicito amablemente que se considere superada la objeción al respecto.

3.9. Por último, en cuanto a las Reivindicaciones 6 y 7, consideramos que no es necesario fusionarlas puesto que la reivindicación 7 particulariza el orden de mezcla de los componentes, refiriéndose así a una modalidad distinta de la invención.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2014019972	<i>“Injectable compositions comprising letrozole or anastrozole”</i>	06 de febrero de 2014
D2	Yapar, E. et al. ¹	<i>“Injectable In Situ Forming Microparticles: A Novel Drug Delivery System”</i>	20 de febrero de 2012

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

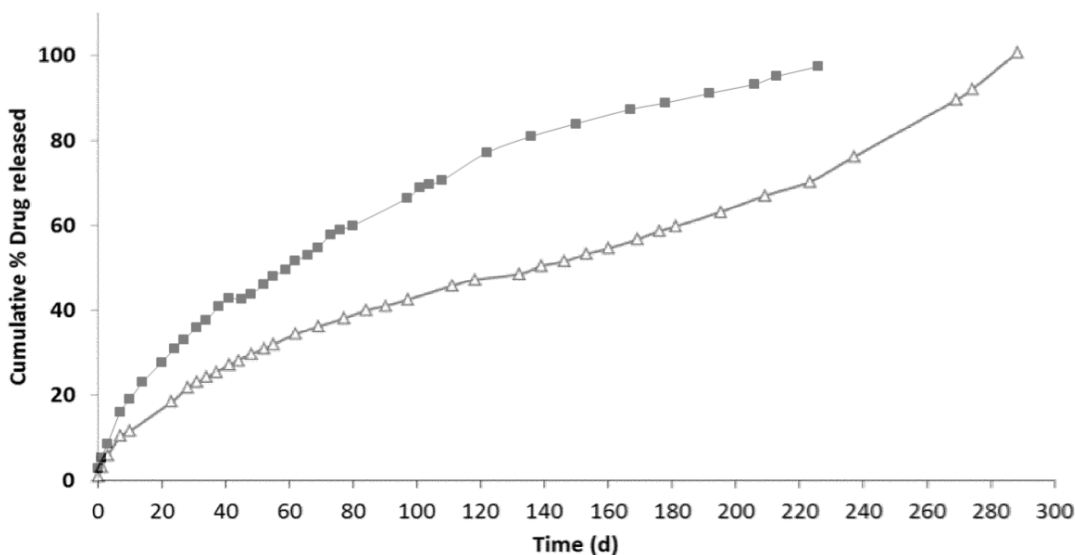
En primer lugar, resaltar que la presente invención se dirige a una composición una composición de letrozol de liberación mantenida estable para administración por vía intramuscular adecuada para formar un implante intramuscular *in situ* que comprende de 10 a 500 mg de letrozol y un polímero termoplástico biodegradable estéril de poliláctico (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, 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, 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, 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

¹ Yapar, 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

liberación del agente activo desde el implante es entre 2 y 30 % del agente activo cada 28 días;; y/o donde la composición libera de 0,1 a 2 miligramos de letrozol al día, donde dicha composición comprende DMSO.

Tal y como lo señaló el Examinador, D1 difiere de la presente invención en que este no divulga el tamaño de las partículas de PLA definido en la Reivindicación 1 de la solicitud. Sin embargo, contrario a la opinión del Examinador, como se menciona en la respuesta a la opinión de búsqueda internacional y en el IPRP, los inventores encontraron que con las composiciones con los tamaños de partícula de PLA reclamadas se obtienen implantes intramusculares *in situ* que tienen una liberación sostenida mejorada.

Particularmente, como se demuestra en la sección de ejemplos de la presente solicitud, los ensayos comparativos 1 y 2 (con partículas más grandes que las reclamadas) resultaron con un perfil de liberación (Figura 3) muy diferente al perfil obtenido con las partículas de PLA de la presente invención (Figura 4), en donde se puede observar que al día 60 para las partículas de PLA de la invención se obtuvo una liberación un poco mayor a 30% (figura 4), mientras que en la Figura 4 se observa una liberación del 50%. Adicionalmente, desde el día 60 en adelante las Figuras 3 y 4 muestran un perfil de liberación completamente diferente, en donde se muestra que la liberación de la Figura 4 se realiza más rápido que la de la Figura 3. Se incluye aquí la sobreposición de las Figuras 3 y 4 incluida en la respuesta a la opinión de búsqueda internacional.



Con respecto a los ensayos comparativos 5 y 6 (con partículas más pequeñas que las

reclamadas), estos resultaron en la formación de aglomerados grandes y duros, los cuales no eran clínicamente adecuados ni permitían la formación adecuada del implante.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las composiciones reclamadas proporcionan concentraciones en plasma de letrozol mucho menores a las divulgadas en D1, específicamente menores a 10 ng/ml (ver Figuras 2 y 8 de la presente solicitud), las cuales son sorprendentemente eficientes en la inhibición de la enzima aromatasa (ver Figuras 1, 6 y 7 de la presente solicitud). La liberación del ingrediente activo desde el implante formado a través de la invención es tan lenta que un implante con la misma cantidad de ingrediente activo que el implante de D1 puede ser usado por periodos más largos de tiempo con la misma efectividad en la supresión hormonal y con efectos secundarios menores debido a una concentración en plasma menor. Esta diferencia con D1 es muy importante que se tenga en cuenta, ya que supone una gran ventaja y se debe al tamaño reivindicado del PLA, que permite la liberación controlada sin estallido inicial y constante durante periodos de tiempo más largos, y lo que es más relevante, inhibiendo de manera efectiva la enzima aromatasa. Así entonces, este efecto técnico del tamaño reivindicado del PLA no era esperado con respecto al estado del arte.

Teniendo en cuenta lo anterior, contrario a la opinión del Examinador, los rangos de tamaño de partícula del PLA incluido en la composición reclamada sí tienen el efecto técnico sorprendente de proporcionar una liberación sostenida de dosis mucho más pequeñas que las de composiciones anteriores durante un rango de tiempo extendido (al menos 6 meses). Así entonces, el problema técnico a resolver por la presente invención sería: *¿cómo modificar las composiciones divulgadas en D1 para obtener composiciones de letrozol con una liberación sostenida mejorada?*

Sin embargo, a pesar de que D1 contenga ensayos evaluando la concentración en plasma del ingrediente activo durante cierto tiempo, sería imposible comparar estos resultados con los evaluados en la presente invención, dado que en D1 no se divulga el tamaño del PLA usado en los ensayos y tampoco sería posible esperar que un rango específico de tamaño de partícula tuviera los efectos discutidos anteriormente.

Ahora bien, en cuanto a D2 como documento complementario, este se refiere a un artículo de revisión en donde se repasan diferentes técnicas para la obtención de

micropartículas *in situ* como sistemas de entrega de ingredientes activos basados en la emulsión de una solución de polímero que contenga el ingrediente activo internamente y una fase continua acuosa u oleosa (página 308, columna derecha, segundo párrafo). Sin embargo, D2 no divulga de ninguna manera que incluir PLA en los rangos de tamaño de partícula reclamados podría influir en la liberación sostenida de letrozol. De hecho, el párrafo citado en la acción oficial en donde supuestamente se divulga el rango de tamaño de partícula del PLA incluido en la presente invención, no se refiere a implantes formados *in situ*, sino a micropartículas de polímeros inyectadas directamente y el capítulo de libro referenciado, tampoco se refiere específicamente a implantes formados *in situ* o a implantes de PLA para la liberación de letrozol. Adicionalmente, en la misma sección de introducción se refiere a que los implantes *in situ* formados con polímero biodegradables como el PLA disueltos en solventes miscibles en agua como el DMSO, tienen problemas de liberación debido al efecto estallido inicial (página 308, columna derecha, primer y segundo párrafo), proponiendo la solución de micropartículas formadas *in situ*, lo cual difiere diametralmente de la solución propuesta por la presente invención.

Además, es importante distinguir que en ningún momento en D2 se habla del tamaño de partícula del polímero (PLA), sino siempre de los tamaños de las micropartículas, que es algo sustancialmente diferente.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.²

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el

² Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado³.

En el presente caso, nada en D1 y D2 enseña o incluso sugiere composiciones como las de la presente invención en donde el tamaño de partícula del PLA se controla para obtener implantes formados *in situ* con una liberación controlada y más eficaz de letrozol. Cualquier otra conclusión a partir de D1 y D2, debe ser considerada como un análisis en retrospectiva, que busca simplemente buscar retazos de información en el arte previo y unirlos sin ningún tipo de relación, para llegar a la presente invención.

Por lo tanto, considero que la Reivindicación 2 a 9 también son inventivas, pues estas presentan todas y cada una de las características técnicas de la Reivindicación 1.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones;
2. Pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25355-0841-0002-8

CYD\CYD\ID-308623\WPC25355

No. M-2021-308623\CYD

³ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.