

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

Señores

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, BAYER CONSUMER CARE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES DE COPANLISIB”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/073965

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de septiembre de 2018.

PRIORIDAD: 8/09/2017, EP, 17190117.6
15/12/2017, EP, 17207771.1

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 02 de octubre de 2020 bajo el número NC2020/0008180, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de una mejor comprensión de la química física de la liofilización de las formulaciones que contienen manitol a fin de anticipar y evitar efectos adversos del manitol sobre la estabilidad física y química del sólido liofilizado (pág. 10, párr. 2, lín 1-4).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una formulación farmacéuticamente adecuada de copanlisib la cual evita la inestabilidad química y física (pág. 10, párr. 3, lín 4-5). El liofilizado que comprende copanlisib, un agente regulador de pH y un espesante (pág. 12, párr. 1, lín 2-4)

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 02 de octubre de 2020 radicado bajo el N° NC2020/0008180.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el

Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "LIOFILIZADO QUE COMPRENDE COPANLISIB CLORHIDRATO, UN AGENTE TAMPON Y UN ESPESANTE".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la estructura de la reivindicación 1 no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen; dado que en el preámbulo se mencionan dos términos de transición abiertos *"que contiene"* y *"porque comprende"*:

La reivindicación 1 y sus dependientes, es redundante porque en el preámbulo se incluye las palabras *"sólido"*, *"polvo o torta"*, dado que ya está definido como un liofilizado. Así mismo incluye las expresiones: *"Un sólido estable"* y *"adecuado para dilución"*, que corresponden a un resultado a alcanzar. Se aclara que las características técnicas esenciales son las que le confieren ciertas características o propiedades a una formulación por lo tanto se sugiere retirar dichas expresiones del preámbulo.

También, incluye las expresiones *"para aplicaciones terapéuticas"*, *"particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica"*, *"dicha dosis terapéutica es 30, 45 o 60 mg"*, que hacen referencia a uso y a método de tratamiento. En contraste, la reivindicación 14 se refiere a copanlisib como una cantidad (68,4 mg). Se recuerda que una formulación se caracteriza por sus componentes y la proporción en la que se encuentran en dicha formulación, en el presente caso como liofilizado sin reconstituir, no como *"dosis terapéutica"*.

Según la descripción el principio activo corresponde a la sal *"diclorhidrato de copanlisib"* se sugiere incluirlo en la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 1, 10, 11 y 12, no son claras porque se menciona el pH, pero en forma de solución, lo que no es una característica del liofilizado sin reconstituir que es el objeto de las reivindicaciones 1, 10, 11 y 12.

Las reivindicaciones 4, 5, 6, 8, 9 son redundantes porque incluye: *"de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib"*, pero ya el preámbulo lo dice al iniciar por *"El sólido liofilizado, que contiene copanlisib"*.

La reivindicación 10 menciona: *"dicha dosis terapéutica"* que hace referencia a un método de tratamiento y menciona *"que contiene copanlisib"* lo que es redundante considerando que ya el preámbulo inicia por *"El sólido liofilizado, que contiene copanlisib"*.



Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

La reivindicación 13 caracteriza el liofilizado así: “*caracterizado porque está contenido en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml*”; lo anterior, no corresponde a una característica técnica de la formulación. Se recuerda que una formulación se caracteriza por sus componentes y la proporción en la que se encuentran en dicha formulación y no por el recipiente o cantidad de recipientes en el que se encuentre envasada. Se sugiere eliminar esta reivindicación.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de septiembre de 2017 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	WO2017/134030	“Copanlisib biomarkers”	10 de agosto de 2017

D1¹ divulga un polvo liofilizado que comprende que comprende 100 mg a 1000 mg de copanlisib particularmente como dihidroclorhidrato, 32-327mg/mL de citrato de sodio y 300-3000mg de dextran 40 (pág. 87, polvo liofiliozado para administración IV).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1 Novedad

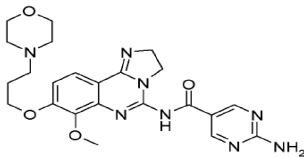
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0008180 del 02 de octubre de 2020) refiere a: “*Un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas. Dicho sólido, en particular polvo o torta, caracterizado porque comprende:*

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas. Dicho sólido, en particular polvo o torta, caracterizado porque comprende:	Polvo liofilizado que comprende copanlisib

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20170810&CC=WO&NR=2017134030A1&KC=A1

Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

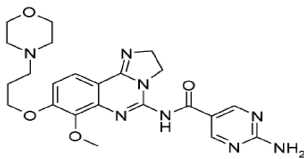
	 . 2 HCl (II), (Página 3, 87)
Copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,	100mg a 1000mg de copanlisib particularmente como dihidroclorhidrato (Página 87)
Uno o más agentes reguladores de pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y	Citrato de sodio 32-327 mg/mL (Página 87)
Un espesante, Teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta , un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, en particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0.9%, por ejemplo, dicha dosis terapéutica es 30,45,60 mg de copanlisib.	Dextran40 300-3000mg (Página 87)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 7 (NC2020/0008180 del 02 de octubre de 2020) refiere a: *“El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque dicho espesante es manitol”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas. Dicho sólido, en particular polvo o torta, caracterizado porque comprende:	Polvo liofilizado que comprende copanlisib  . 2 HCl (II), (Página 3, 87)
Copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,	100mg a 1000mg de copanlisib particularmente como dihidroclorhidrato (Página 87)

Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

Uno o más agentes reguladores de pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y	Citrato de sodio 32-327 mg/mL (Página 87)
manitol Teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta , un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, en particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0.9%, por ejemplo, dicha dosis terapéutica es 30,45,60 mg de copanlisib.	Dextran40 300-3000mg (Página 87)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que divulga un polvo liofilizado que comprende copanlisib 100mg a 1000 mg, citrato de sodio 32-327 mg/mL y Dextran40 300-3000mg, para administración IV (Página 87).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 7 y el liofilizado divulgado en D1, consiste en que el liofilizado reivindicado en la presente solicitud comprende manitol.

No existe un efecto que se logre por incluir específicamente manitol en lugar de dextran 40, porque tanto el liofilizado divulgado como el reivindicado en la presente solicitud, son solubles y estables. En la descripción se observa un experimento de estabilidad en almacenamiento de copanlisib liofilizado de 60 y 80 mg de copanlisib (pág 47; pág. 48-49, tabla 6 y tabla 6a; pág. 49-52, tabla 7, tabla 7a; pág. 52- 55, tablas 8-10), pero no se presenta una comparación entre el liofilizado del arte previo más cercano con el reclamado en la presente solicitud mediante la cual se pueda evidenciar un efecto inesperado frente al liofilizado conocido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el liofilizado divulgado en D1 para proporcionar otro alternativo?.

Sin embargo, el incluir manitol para obtener liofilizados de copanlisib, ya está sugerido en el mismo documento D1 (pág. 85), además, es conocido que el manitol se utiliza en preparaciones liofilizadas como excipiente para producir una torta homogénea y rígida que mejore su apariencia².

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el manitol revelado en D1 en el liofilizado de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 8 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al liofilizado de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

²Rowe R. C, et al (2009) Manitol. Handbook of pharmaceutical Excipients. Recuperado de https://www.academia.edu/16731682/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition



Oficio N° **5213** de **13 de abril de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017/134030	1-6	Novedad
		7-14	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° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0002628		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/073965		6 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/09/2017				X					
Solicitante									
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, BAYER CONSUMER CARE AG									
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	1-14
Palabras clave utilizadas	LYOPHILIZED POWDER COPANLISIP PH REGULATORS, CITRIC ACID, SODIUM HYDROXIDE THICKENER MANNITOL.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/19, A61K 9/08, A61K 47/02, A61K 47/26
	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⁾
SIPI	NC2017/0004532 NC2017/0004533	05/05/2017 05/05/2017	-	-	A A
ISA/ EPO/ USPTO	WO2017134030	10/08/2017	1 – 14	Pág. 3, 87	X,Y
Patbase	US2020281932	10/09/2020	-	-	X,P
STNext	WO2022004859	06/01/2022	-	-	X,P
⁽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.		Rowe R. C, et al (2009) Manitol. Handbook of pharmaceutical Excipients. Recuperado de https://www.academia.edu/16731682/ Handbook_ of_ Pharmaceutical_ Excipients_6th_Edition .			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		

Oficio N° 5213 de 13 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

“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.	“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: 03/03/2022	