

Expediente No. NC2020/0002628

Fecha: 17 de agosto de 2022

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0002628

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “LIOFILIZADO QUE
COMPRENDE COPANLISIB (DICLORHIDRATO), UN AGENTE TAMPÓN
Y UN ESPESANTE”**

**Solicitantes: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, BAYER
CONSUMER CARE AG**

Nuestra Ref.: P2020/000046

RESPUESTA AL OFICIO No. 5213, NOTIFICADO EL 18 DE ABRIL DE 2022
(PRIMEREXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como Modificaciones Voluntarias el 2 de octubre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 7 y 13;
- se eliminan las expresiones “*en particular polvo o torta*”, “*para aplicaciones terapéuticas*”, “*particularmente en una cantidad adecuada como una dosis*”

terapéutica”, y “*dicha dosis terapéutica*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado;

- en la nueva Reivindicación 1:
 - o se modifica el preámbulo a “un sólido liofilizado”,
 - o se limita su alcance para que ahora reclame que comprende; copanlisib, uno o más agentes reguladores del pH que comprende un ácido débil y una base fuerte, y un espesante, el cual es manitol;
- se modifica el preámbulo de las nuevas Reivindicaciones 2 a 27 de acuerdo con la nueva Reivindicación 1;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 7, 9 a 10, 11, 13, 14, 16, 17 y 19 a 23, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 1, 4 a 6, 8 y 9;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“LIOFILIZADO QUE COMPRENDE COPANLISIB CLORHIDRATO, UN AGENTE TAMPÓN Y UN ESPESANTE”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el de la siguiente forma:

“LIOFILIZADO QUE COMPRENDE COPANLISIB (DICLORHIDRATO), UN AGENTE TAMPÓN Y UN ESPESANTE”

Por lo tanto doy por superada cualquier objeción al respecto.

3. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- la redacción de la Reivindicación 1 no es clara porque no permite identificar la materia reclamada y las características que lo definen dado que incluye dos términos de transición abierta en su preámbulo “que contiene” y “porque comprende”;
- la Reivindicación 1 y sus dependientes, son redundantes porque reclaman un liofilizado porque lo definen como “sólido”, o como “polvo o torta”. Además, incluye expresiones como “un sólido estable” y “adecuado para dilución” lo que corresponde a resultados a alcanzar;
- el Capítulo Reivindicatorio no es claro porque incluye las expresiones “para aplicaciones terapéuticas”, “particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica”, “dicha dosis terapéutica es 30, 45 o 60 mg” y “dicha dosis terapéutica”, que hacen referencia a usos y métodos de tratamiento, lo que corresponde a materia no patentable;
- según el Capítulo Descriptivo el principio activo corresponde a la sal “diclorhidrato de copanlisib”, el Despacho sugiere incluir esa característica en la Reivindicación 1;
- las Reivindicaciones 1, 10, 11 y 12, no son claras porque se menciona el pH, pero en forma de solución, lo que correspondería a un resultado a alcanzar;
- las Reivindicaciones son 4, 5, 6, 8, 9 y 10 son redundantes porque incluye “de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib” en el preámbulo y en la parte caracterizante;
- la Reivindicación 13 no es clara porque no define el liofilizado sino el recipiente que lo contiene, por lo que sugiere eliminarla.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 7 y 13, así como la eliminación de las expresiones relacionada a dosis y métodos de tratamiento, las expresiones “de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib”, y la modificación de los preámbulos a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Sumado a lo anterior, y en relación con los supuestos resultados a alcanzar, relacionado a las expresiones “un sólido estable” y “adecuado para dilución” y a la supuesta redundancia relacionada a los términos “sólido”, y “polvo o torta”, me permito señalar que dichas expresiones también han sido completamente eliminadas de los preámbulos del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Por lo que todas las objeciones relacionadas quedan

totalmente superadas, particularmente aquellas relacionadas a falta de claridad, materia no patentable y redundancia.

ii) En respuesta a la objeción relacionada con el pH del liofilizado en forma de solución, aun presente en las nuevas Reivindicaciones 23 a 26, me permito respetuosamente señalar que según el Manual Andino de Patentes (a partir de aquí MAP), los resultados a alcanzar **pueden estar presentes en las reivindicaciones siempre que estén acompañado por las características técnicas que definen la invención**¹, lo que ocurre en el presente caso, dado que las reivindicaciones antes señaladas dependen directa o indirectamente de la Reivindicación 1, la cual define el sólido liofilizado reclamado según sus características técnicas, dadas por los compuestos que lo comprenden, tales como el copanlisib, uno o más agente reguladores de pH, y un espesante. De esta manera, no existe requisito legal alguno que determine que se deba eliminar dicha característica, es más, dicha característica únicamente pretende limitar, aún más, la materia reclamada en la presente solicitud, dado que brinda una característica adicional que el liofilizado debe cumplir.

iii) En relación con la sugerencia del Despacho de definir el ingrediente farmacéuticamente activo como la sal “*diclorhidrato de copanlisib*”, me permito indicar que dicha limitación correspondería a una muy drástica limitación, llegando incluso a ser excesiva, ya que la Reivindicación 1 ya define todos los componentes del liofilizado, es decir, todas las características estructurales de la invención que lo diferencian del arte previo por lo que no es necesario limitarlo más.

Además, y teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas, me permito señalar que la definición de los componentes de la invención de la Reivindicación 1 es válida en tanto encuentra soporte en el hecho que **un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se demostrará en el presente documento. Incluir elementos y condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones, como en este caso limitarlo a “diclorhidrato de copanlisib” limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

¹ Comunidad Andina de Naciones. Manual Andino de Naciones. Sección 4.6.6.

Incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho considera que todas las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 1 se encuentran anticipadas por WO2017/134030 (D1) y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de novedad. Particularmente el Despacho señala que D1 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.

Por consiguiente, las Reivindicaciones dependientes 2 a 6, tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- Al respecto, llamo nuevamente la atención del Despacho al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente a la nueva Reivindicación 1, la cual ahora reclama un sólido liofilizado, que comprende:

- copanlisib,
- uno o más agentes reguladores del pH que comprende un ácido débil, y una base fuerte y
- un espesante, el cual es manitol.

A la luz de lo anterior, me permito señalar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente** todas y cada una de las características de la invención.² Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “*divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”.³ En el presente caso, D1 no describe particularmente (i) un agente de ajuste de pH que comprende un ácido débil y una base fuerte, y (ii) un agente de carga que es manitol. Por lo tanto, el documento citado no divulga todas las características técnicas esenciales del liofilizado aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.

5. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1.

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a 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.

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 7 y el liofilizado de D1, consiste en que el liofilizado reclamado comprende manitol. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico que se logre por incluir manitol en lugar de Dextran40, porque ambos liofilizados son solubles y estables. El Capítulo Descriptivo presenta un experimento de estabilidad en almacenamiento de copanlisib liofilizado, pero este no incluye una comparación entre el liofilizado reclamado y el liofilizado del arte previo, por lo que no se puede evidenciar un efecto inesperado frente al liofilizado ya conocido.

Así las cosas, el problema técnico planteado por el Despacho es: “¿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 D1, además, es conocido que el manitol se utiliza en preparaciones liofilizadas como excipiente para producir una torta homogénea y rígida que mejore su apariencia⁴.

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 9.4 (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁴ Rowe R. C, et al (2009) Manitol. Handbook of pharmaceutical Excipients. Recuperado de https://www.academia.edu/16731682/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia 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 al igual que sus reivindicaciones dependientes.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la presente invención se refiere a un liofilizado completamente definido por sus características técnicas esenciales dadas por los componentes que lo comprenden, es decir, el ingrediente farmacéuticamente activo, el regulador de pH, y el espesante.

ii) A su vez, D1 divulga de manera general el uso de copanlisib, en particular copanlisib diclorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. D1 se relaciona al campo de los biomarcadores, en particular a los marcadores de expresión génica y las firmas de la terapia con copanlisib y a los métodos de uso en el cáncer, en otras palabras, D1 no se relaciona en absoluto con brindar soluciones al problema técnico de formular copanlisib, es decir, a un problema técnico que dista mucho de la del uso de biomarcadores de utilidad en la estratificación de pacientes para terapia con copanlisib.

Por tanto, me permito afirmar que D1, en particular en los pasajes citados por el Despacho, no enseña ni sugiere de ninguna manera la solución al problema técnico muy específico asociado con la formulación de copanlisib, como lo hace la presente solicitud. Por tanto, respetuosamente me permito afirmar que difícilmente se puede considerar que D1 tenga alguna relevancia en la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud. Por lo tanto, la invención resuelve un problema técnico que en realidad era desconocido a la fecha de prioridad de la presente solicitud. De hecho, a partir de D1 parece que no hay problemas a la hora de formular copanlisib, ya que dicho documento da a conocer varias formas farmacéuticas.

Sin perjuicio de lo anterior, en gracia de discusión, me permito señalar que D1 menciona **solo una composición que es una preparación estéril** que se puede preparar con (i) 100-1000 mg de copanlisib como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/mL de citrato de sodio y (iii)) 300-3000 mg de dextrán 40. Dicha formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2-0,4 mg/ml, y se administra en bolo IV o por

infusión IV. Por lo tanto, la composición de D1 no menciona que el liofilizado comprenda hidróxido de sodio, ni manitol como agente de carga.

Es más, aunque D1 menciona hidróxido de sodio entre los ejemplos de agentes alcalinizantes, dicho documento también menciona solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina. Es decir, D1 no proporciona ninguna divulgación, enseñanza o sugerencia explícita y puntual que guiaría a la persona medianamente versada en la materia a incluir **un agente alcalinizante**, y mucho menos que dicho agente alcalinizante sea **hidróxido de sodio**. De hecho, la única composición allí descrita ni siquiera incluye un agente alcalinizante.

De manera similar, no hay una sugerencia particular en D1 para incluir manitol como espesante. En realidad, el manitol se describe en D1 en dos listas diferentes, la primera corresponde a una lista de agentes edulcorantes que también incluye aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa, y en la segunda corresponde a una lista de diluyentes de tabletas y cápsulas que incluyen fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón. Por lo tanto, D1 ni siquiera menciona el manitol como un posible espesante, y mucho menos sugiere en particular reemplazar Dextrano 40 por manitol, como equivocadamente afirma el Despacho en su análisis.

iii) Sumado a lo anterior, el Despacho analiza incorrectamente la evidencia presentada en el Capítulo Descriptivo, en donde se demuestran los sorprendentes efectos derivados de las características estructurales. En particular, es pertinente resaltar el problema técnico muy específico asociado a las formulaciones que contienen copanlisib, tal y como se señalé anteriormente, con lo cual me permito llamar la atención del Despacho al Capítulo Descriptivo, particularmente en las páginas 3 y 4, en donde se señala que el compuesto copanlisib muestra una creciente solubilidad en soluciones acuosas con disminución del pH lo cual, sin embargo, está asociado con una disminución de la estabilidad y, adicionalmente, con una baja tolerabilidad local de una potencial formulación determinada. Es decir, copanlisib muestra una solubilidad dependiente del pH y una inestabilidad dependiente del pH, el copanlisib muestra inestabilidad hidrolítica en varios medios como agua, tampón de pH 7 y ácido constituyente 0,1 M y dilución de hidróxido de sodio al 0,1M.

Se enfatiza en este punto, y a la luz de la descripción presentada, la formulación de copanlisib estaba lejos de ser trivial u obvia. Pues la solución técnica al problema de formular copanlisib del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, es totalmente inesperada y sorprendente para la persona medianamente versada en la materia, particularmente porque dicha persona no llegaría a la conclusión de que la solubilidad de copanlisib puede mejorarse y mantenerse incluso durante semanas como solución a granel y como solución reconstituida y durante la liofilización, incluida la congelación y el recocado, sin agentes solubilizantes o estabilizadores (p. ej., emulsionantes, polímeros), como ocurre con el liofilizado reclamado en la presente solicitud.

Además, los Ejemplos 1 a 4 presentan información técnica relacionada a lo anterior, en donde se presentan extensos datos técnicos obtenidos sobre la preparación del liofilizado de la presente invención, el liofilizado resultante de la presente invención y las aplicaciones del liofilizado de la presente invención, en donde se determina que el liofilizado es estable 17 días después del inicio de la fabricación, y 14 días tras el análisis anterior, presentándose la no presencia de precipitado en ese periodo de tiempo.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, el estado de la técnica en su conjunto debe llevar a la persona medianamente versada en la materia, **a modificar o adaptar el estado de la técnica**, de tal forma que llegue a invención⁵. Lo que no ocurre en el presente caso, dado que D1 no señala o sugiere las características técnicas que componen el liofilizado ni al menos las dos características técnicas identificadas anteriormente.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1, no habría llegado a los componentes específicos del liofilizado reclamado, con una expectativa razonable de su actividad biológica porque no sería capaz de predecir los

⁵ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, sección 10.2.1.

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

resultados de solubilidad y estabilidad del liofilizado y la solución reconstituida ilustrada en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, debe reconocerse su actividad inventiva., y por lo tanto, se puede concluir que la solución propuesta no resulta obvia a partir del arte previo citado.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si el liofilizado o cualquier otro tipo de invención es “*mejor*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del Examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo⁷, lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho no señaló por qué una persona medianamente versada en la materia estaría motivado por D1 para usar particularmente manitol como agente de carga, cuando D1 ni siquiera está relacionado con soluciones para los problemas derivados de la formulación de copanlisib, sino que está dirigido al uso de biomarcadores de uso en la estratificación de pacientes para terapia con copanlisib. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

6. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Europa.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con

⁷ Manual Andino de Patentes, (2004)., op. cit., . Sección 10.1, p. 76.

los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones;
- Recibo de pago por diecisiete (17) reivindicaciones adicionales;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional