

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0001043

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN EXTRACTO DE *Cannabis* Y UNO O MÁS PORTADORES, DILUYENTES O ADYUVANTES”

Solicitante: ZELDA THERAPEUTICS OPERATIONS PTY LTD

Nuestra Ref.: P2019/000008

RESPUESTA AL OFICIO No. 8405, NOTIFICADO EL 06 DE JUNIO DE 2022

(TERCER EXAMEN 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 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 el 11 de abril de 2022, como respuesta al segundo Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se elimina la palabra “*además*” en las Reivindicaciones 5, 7, 8 y 10;
- la Reivindicación 1 incluye las siguientes modificaciones:
 - se modifica la redacción para especificar que se reclama una composición farmacéutica que comprende un extracto de *Cannabis*, y un portador, diluyente, adyuvante, excipiente farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de estos;
 - se modifica la redacción para especificar que la cantidad porcentual de THC y CBD en la composición se relaciona con el porcentaje del extracto de

cannabis, y para especificar que la composición debe incluir uno de los aceites y ceras especificados;

- las Reivindicaciones 3 y 4 se modifican en consecuencia de la modificación anterior;

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.

2. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 está caracterizada de manera incorrecta, ya que si bien el principio activo es el extracto de Cannabis este adicionalmente comprende un perfil químico constituido por una fracción de cannabinoides y una fracción de terpenos en rangos de concentraciones especificados, sin embargo, el Despacho señala que los componentes del extracto son inherentes a la planta de Cannabis. Además, señala que la constitución de cada fracción reclamada no corresponde a una característica técnica esencial de la composición, esta correspondería a un resultado a alcanzar.

b- i) En respuesta a lo señalado por el Despacho, y contrario a lo señalado la caracterización del extracto de *Cannabis* debe considerarse como una característica estructural y distintiva. Particularmente, la redacción de la Reivindicación 1 ha sido modificada para aclarar que la composición farmacéutica reclamada incluye un extracto de *Cannabis* y un portador, diluyente, adyuvante, excipiente farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de estos, en donde:

el extracto de *Cannabis* comprende una fracción de cannabinoides y una fracción de terpeno;

la fracción de cannabinoides comprende THC y CBD, el THC y el CBD están presentes en una cantidad combinada del 50% al 90% en peso del extracto de *Cannabis*; y

la fracción de terpeno está presente en una cantidad del 0,3% al 5% en peso del extracto de *Cannabis*,

Es decir, la composición reclamada hace referencia una composición estructuralmente definida por sus componentes esenciales. es decir, una composición que comprende un extracto de *Cannabis*, y al menos **un excipiente adicional** (un aceite o cera seleccionados de una lista bien definida), tal y como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Además, vale la pena mencionar que las características particulares del extracto de *Cannabis* que se definen en la Reivindicación 1 (la fracción de cannabinoides y la fracción de terpeno que este comprende), aunque corresponden a compuestos que se encuentran en un extracto de *Cannabis*, me permito enfatizar que la composición de la presente invención **requiere que el extracto de Cannabis tenga el perfil químico definido en la Reivindicación 1, y no cualquier perfil químico.** Como es de conocimiento en la técnica, el método de extracción, lo reactivos empleados, el tiempo, el equipo empleado e incluso, la naturaleza del material vegetal empleado, tal como el momento de recolección, la ubicación geográfica en donde se cultivó, o la variedad de cannabis empleada, determinan las cantidades del perfil químico de un extracto, e incluso así el inventor debe emplear diferentes pruebas para evaluar las concentraciones o llegar a las mismas, empleando procesos de concentración o de purificación del extracto.

Por tanto, cuando el Despacho afirma que la constitución de cada fracción reclamada no corresponde a una característica técnica esencial de la composición, parece estar olvidando los esfuerzos técnicos e intelectuales a los que los investigadores tuvieron que enfrentarse a la hora de desarrollar la composición aquí reclamada.

Además, y contrario a la afirmación del Despacho, la caracterización del extracto de *Cannabis* debe considerarse como una característica estructural y distintiva, teniendo en cuenta que las reivindicaciones solo se infringirán si un tercero proporciona una composición que contiene una mezcla de componentes que está dentro del alcance de las reivindicaciones tal como se definen. De hecho, no considerarlas características técnicas facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por lo tanto, las características estructurales definidas en la Reivindicación 1 **son relevantes, y deben tenerse en cuenta.**

En conclusión, no se reclama una composición que comprende cualquier extracto, sino concretamente **el extracto de Cannabis con los componentes y cantidades de dichos componentes tal y como se definen en la Reivindicación 1.** El extracto presente en la presente solicitud está perfectamente definido por sus componentes y proporciones y por tanto tampoco puede considerarse como un resultado a alcanzar. Además, cabe resaltar que un inventor tiene derecho a reclamar **protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud o restricción de éste, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad.** tal y como se demostrará en el presente documento.

De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido 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.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US20140314757 (D3).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga una composición que comprende THC y CBD, cada uno en una cantidad de 1.5 g en un volumen de 300 µL (para una persona promedio de 70 kg) en un vehículo que es aceite de sésamo, para el tratamiento de cáncer de mama.

El Despacho afirma que la diferencia entre la composición de la Reivindicación 1 y D1, consiste en presentar compuestos terpenos en una cantidad del 0,3 al 5% en peso de la composición. El Despacho considera que el efecto técnico asociado a la adición de terpenos, es mejorar la eficacia contra células de cáncer de mama Her2 positivas, en relación con el THC solo.

Así las cosas, el problema técnico a resolver por la invención es: “¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de mejorar la eficacia contra células de cáncer de mama Her2 positivas, en relación con el THC solo?”

Sin embargo, la inclusión de compuestos terpenos, para mejorar la eficacia contra células de cáncer de mama Her2 positivas, en relación con el THC solo, ya está sugerido en D3 que enseña una sustancia farmacéutica botánica (BDS por sus siglas en inglés), que además de cannabinoides comprende terpenos, los cuales juegan un papel muy importante en la farmacología del extracto ya sea solo o en combinación con los cannabinoides, donde los terpenos pueden estar entre 0,4 al 5,8 % en peso de la BDS y los principales son pineno y mircenolol; estas composiciones muestran efectividad contra células Her2 positivas humanas y metastásicas tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*.

Además, el Despacho señala que es de conocimiento general que existe un efecto incluso sinérgico entre los terpenos y cannabinoides como componentes importantes de un extracto

de Cannabis, en el tratamiento de varios tipos de cáncer dentro de los cuales está el cáncer de mama.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a estar motivada a presentar compuestos terpenos en una cantidad del 0,3 al 5% en peso en la composición de D3, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante insistir en que la Reivindicación 1 de la presente invención, reclama una composición farmacéutica que incluye un extracto de *Cannabis* y un portador, diluyente, adyuvante, excipiente farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de estos, en donde tanto la composición, como el extracto de *Cannabis*, están definidos de acuerdo con lo establecido en dicha reivindicación.

Dado lo anterior, y a pesar de que D3 hagan referencia a fitocannabinoides para uso en el tratamiento de cáncer de mama, esté no describe específicamente los componentes y proporciones de la composición de la presente solicitud, tal y como lo señala el Despacho en su análisis, y mucho menos a sus propiedades farmacológicas, proporcionar una mayor eficacia en el tratamiento del cáncer.

De hecho, la presente solicitud y D3, no solo difieren en el suministro de una fracción de terpenos, y en la cantidad de la fracción de terpenos (presente en una cantidad de 0,5 a 3 % en peso del extracto de cannabis), como señala el Despacho, sino que además difieren en la naturaleza específica de esa fracción de terpenos (que contiene ≥ 11 % en peso β -cariofileno, y uno o más de ≥ 5 % de linalool y ≥ 11 % β -pineno), y en la naturaleza química del portador, que debe incluir uno de un grupo de 14 aceites y 1 cera.

Sumado a lo anterior, y como reconoce el Despacho en su análisis, las diferencias antes señaladas mejoran la eficacia frente a las células de cáncer de mama HER2 positivas, como se evidencia en el Capítulo Descriptivo y en la información adicional presentada junto con las respuestas al primer y segundo Examen de Fondo. Específicamente los datos experimentales del Capítulo Descriptivo demuestran que la composición AZ1, que no contiene CBN, y que contiene cantidades de terpenos β -cariofileno, linalool y β -pineno dentro de los límites reclamados en la Reivindicación 1, y el aceite de sésamo, presenta una mayor reducción en el volumen tumoral que el tratamiento con THC solo en un estudio *in vivo*; además se evidencia que la formulación también demostró una mayor eficacia contra

varias líneas celulares de cáncer de mama en comparación con el THC puro (Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo).

Además, dicha información también respalda el hecho de que la composición reclamada posee propiedades mejoradas inesperadas en comparación con el THC. Particularmente, las Figuras 1A y 1B muestran que una composición cannabinoide, que contiene un extracto de terpeno según lo reclamado, pero no CBN, (señalado en la gráfica como CDP), es más eficaz para disminuir la viabilidad de las células de cáncer de mama que una composición de THC.

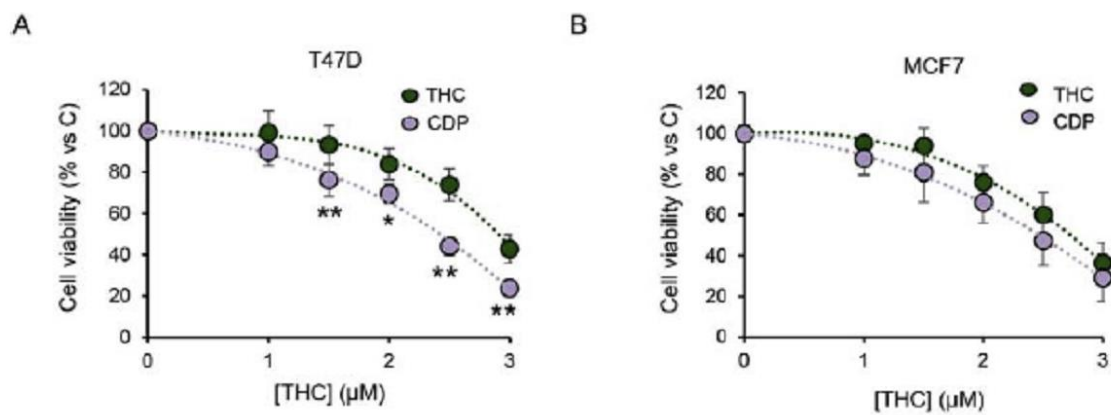


Figura 1A y 1B

Estos efectos mejorados también se observaron en la Figura 1C, que muestra los resultados de ensayos en los que se prepara un cóctel de terpenos que contenía terpenos específicos y se llevaron a cabo experimentos comparativos utilizando solo la composición de terpenos, una composición de THC sola y una combinación de la composición de terpenos y THC, presentándose que a una concentración de 3,5 μM el uso de la fracción de terpenos además del componente cannabinoide sorprendentemente proporciona una menor viabilidad celular.

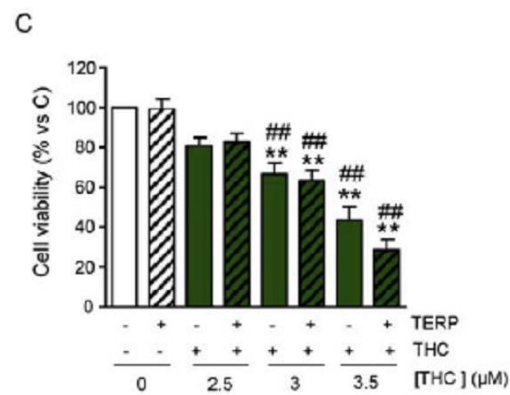


Figura 1C

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D3 (que es diferente estructural y funcionalmente a la composición reclamada en la presente solicitud), y del

problema técnico objetivo, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D3 para desarrollar una composición que incluya una porción de terpenos y mucho menos dicha persona habría esperado que dicha composición proporcione una mayor eficacia en el tratamiento del cáncer.

Específicamente, en D3 (Tabla 2.2) se observan las cantidades de diversos componentes en las muestras de THC y CBD BDS analizadas. Sin embargo, este **no** proporciona información sobre cuáles monoterpenos, di/tri-terpenos, sesquiterpenos u otros terpenos están presentes en las muestras. Adicionalmente, D3 no describe los efectos de ningún terpeno en términos de sus propiedades anticancerígenas. Por ejemplo, no se realizan estudios comparativos con o sin terpenos, por el contrario, los ejemplos de D3 únicamente discuten los efectos de las composiciones en función de THC y de CBD, es decir, en ningún momento se hace referencia a la importancia de algún componente terpénico, y mucho menos a los terpenos específicos y las cantidades que se reclaman en la presente solicitud.

Si bien D3 menciona los terpenos, no hay información particular y específica que guíe a la persona medianamente versada en la materia a esperar con alguna expectativa de éxito que una formulación, que incluya terpenos específicos en cantidades definidas, proporcione propiedades anticancerígenas inesperadamente mejoradas, como ocurre en la presente solicitud. Particularmente, no hay enseñanzas de una formulación que comprenda un extracto que contenga entre 0,3 y 5% de una fracción de terpeno que contenga beta-cariofileno en una cantidad de al menos 11% en peso de la fracción de terpeno, y linalool o beta-pineno (en cantidades de al menos 5% y 1%, respectivamente, en peso de la fracción de terpeno).

Adicionalmente, en la composición de la presente solicitud es un requisito que contengan niveles muy bajos de cannabinoles (CBN), específicamente $\leq 0,5\%$ p/p para la composición A o $\leq 0,1\%$ p/p para la composición B. Mientras que D3 no menciona la presencia o importancia del CBN, y no indica ninguna cantidad de CBN que pueda estar presente en ninguna de las composiciones. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia no había encontrado enseñanza alguna en D3 relacionada con la dificultad de controlar la cantidad de CBN en un extracto de *Cannabis* a niveles bajos, como $\leq 0,5\%$ p/p CBN o $\leq 0,1\%$ p/p CBN, teniendo presente que el CBN es un producto de descomposición conocido del THC. Como tal, el CBN estará presente en cantidades crecientes con el tiempo, incluso durante el almacenamiento, a menos que se tomen precauciones para minimizar o revertir esta transformación, sin embargo, D3, no aborda la cantidad de CBN o la importancia de mantenerlo controlado, particularmente en niveles $\leq 0,5\%$ peso a peso.

Dadas las diferencias señaladas anteriormente, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presenta un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. Lo que se cumple en el presente caso, toda vez que D3, no enseña o guía de manera directa y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar una composición farmacéutica a base de *Cannabis* como la aquí reclamada, que contiene una fracción cannabinoide definida, una fracción de terpenos definida y un portador específico, y mucho menos a sus propiedades beneficiosas inesperadas en la terapia contra el cáncer.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados a la composición farmacéutica reclamada en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D3. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. 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 Australia (Patente N° 2017305103), Japón (Solicitud N° 2020-204014), México (Patente N° 386086), Nueva Zelanda (Patente N° 750272) y Singapur (Patente N° 11201900501R), y se ha notificado su concesión en Estados Unidos.

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.

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

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones., sección 10.8.1

con 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 concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de Examen adicional;