

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

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. 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).

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 17 de agosto de 2022.

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el NC2020/0002628 el 17 de agosto de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “LIOFILIZADO QUE COMPRENDE COPANLISIB (DICLORHIDRATO), UN AGENTE TAMPÓN Y UN ESPESANTE”.

3.2. Reivindicaciones

Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

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 reivindicación 1 no es clara cuando menciona que el sólido liofilizado comprende uno o más agentes reguladores del pH que comprenden un ácido débil y una base fuerte, pero no indica la naturaleza de los agente reguladores, el ácido débil y la base fuerte dando lugar a un gran número de agentes que no se encuentran soportados en la descripción. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

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

4. 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	WO2017134030	"Copanlisib Biomarkers"	10 de agosto de 2017
D2	WO2007014073	"CONCENTRATED PROTEIN LYOPHILATES, METHODS, AND USES"	01 de febrero de 2007

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).

D2² divulga composiciones liofilizadas que comprende manitol como agente de carga (Pág. 49, línea 5, reivindicaciones)

5. 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.

5.1. Nivel Inventivo

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
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2007014073A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=&locale=en_EP



Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0002628 dl 17 de agosto de 2022) refiere a: *“Un sólido liofilizado, que comprende: copanlisib, uno o más agentes reguladores del pH que comprenden un ácido débil y una base fuerte, y un espesante, el cual 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	D2
Un sólido liofilizado que comprende	Polvo liofilizado (Pág. 87)	Divulga el efecto del manitol como agente de carga en productos liofilizados (Pág. 49, línea 5)
Copanlisib	100 – 1000 mg del compuesto de la invención (Copanlisib) (Págs. 2 y 87)	Divulga igualmente agentes reguladores de pH seleccionados entre glutamato, citrato, succinato, fosfato o acetato (Pág. 49, líneas 22 y 23)
Uno o más agentes reguladores de pH que comprenden un ácido débil y una base fuerte	Citrato de sodio (Pág. 87)	
Un espesante (manitol)	-----	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polvo liofilizado que comprende copanlisib (Pág. 87).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en la presencia de manitol.

El efecto que se logra al incluir específicamente el manitol en la composición es que actúa como agente de carga y produce una composición más estable.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición divulgada en D1 para obtener una composición más estable?

Sin embargo, el empleo de manitol como agente de carga en las composiciones liofilizadas, así como los agentes reguladores de pH provenientes de bases fuertes ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición liofilizada que comprende manitol y agentes reguladores de pH seleccionados de glutamato, citrato, succinato, fosfato o acetato (Pág. 49).

Adicionalmente en el estado de la técnica ya se conoce el efecto del manitol como agente de carga y estabilizante en las composiciones liofilizadas³

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir manitol como lo divulga D2 en la composición liofilizada de copanlisib divulgada en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el polvo liofilizado se reconstituye con solución salina inyectable estéril.

3 Challener C.A et al “International Biopharm” Págs. 32 a 35. Recuperado desde : <https://www.biopharminternational.com/view/lyophilization-excipients-really-do-matter>
Página 3 de 7



Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

Las reivindicaciones dependientes 2 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017134030	1 a 27	Nivel inventivo
D2	WO2007014073	1 a 27	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que con relación a D1, este divulga de manera general el uso de copanlisib para la preparación de un medicamento y que no se relaciona en absoluto con brindar soluciones al problema técnico de formular copanlisib.

Esta superintendencia responde que D1 divulga una composición liofilizada de copanlisib y los excipientes necesarios en su formulación (Pág. 87) la cual ya brinda una sugerencia para preparar este tipo de composiciones y junto con el documento D2 se brindan las sugerencias para usar el manitol como agente espesante en productos liofilizados, solucionando los problemas presentados al formular copanlisib.

Agrega el solicitante que D1 no menciona que el liofilizado comprenda hidróxido de sodio, ni manitol como agente de carga y que 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 y que la única composición allí descrita ni siquiera incluye un agente alcalinizante.

Se responde al solicitante que en el documento D1 si se sugiere una sal sódica a partir de un ácido débil como lo es el citrato de sodio.

Indica también el solicitante que no hay una sugerencia particular en D1 para incluir manitol como espesante ni para reemplazar Dextrano 40 por manitol.

Esta oficina responde que el documento D2 en combinación con las enseñanzas para obtener un liofilizado de copanlisib como lo divulga D1 si sugiere el empleo de manitol como agente de carga.

Afirma adicionalmente el solicitante que en el capítulo descriptivo se observa que el compuesto copanlisib muestra una creciente solubilidad en soluciones acuosas con disminución del pH lo que está asociado a una disminución de la estabilidad y adicionalmente con una baja tolerabilidad local de una potencial formulación determinada, por lo cual la solución propuesta está lejos de ser obvia porque la persona normalmente versada en la materia no llegaría a la conclusión que la solubilidad de copanlisib puede mejorarse sin agentes solubilizantes o estabilizadores como ocurre con el liofilizado reclamado.

Esta oficina responde que de acuerdo a las sugerencias del documento D2 ya se divulgaban composiciones liofilizadas estables que comprenden manitol como agente de

Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

carga y citrato de sodio como agente buffer (Pág. 49). Adicionalmente en el estado de la técnica ya se conoce el efecto del manitol como agente estabilizante en composiciones liofilizadas (Challener C.A et al "*International Biopharm*"⁴)

Por último, el solicitante señala que en los ejemplos 1 a 4 presentan información técnica relacionada con el 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.

Esta oficina responde que las composiciones liofilizadas de D2 mostraron estabilidad durante tres meses, de esta manera, la persona versada en la materia esperaría que al preparar composiciones liofilizadas de copanlisib de acuerdo a la preparación divulgada en D2 que incluye componentes como el manitol como agente de carga y la presencia de soluciones buffer dentro de los que se incluyen soluciones buffer de citrato se obtenga una composición liofilizada estable.

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

4 Ibidem 3.

Oficio N° 10670 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0002628

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0002628		1°		2°	x	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 AKTIENGESSELLSCHAFT, 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 a 27					
Palabras clave utilizadas				COPANLISIB LYOPHILIZED 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⁾		
ISA/EPO/JPO	WO2017134030	10/08/2017	1 - 27	(Págs. 2 y 87)			Y		
JPO/USPTO	JP2014510119	24/04/2014	-	-			A		
JPO	WO2017134000	10/08/2017	-	-			A		
USPTO	BIOPHARM INTERNATIONAL 2017; 30 (1): 32 – 35	01/01/2017	-	-			A		
GOOGLE PATENTS	WO2007014073	01/02/2007	1 - 27	(Pág. 49)			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.		Challener C.A et al “International Biopharm” Págs. 32 a 35. Recuperado desde : https://www.biopharminternational.com/view/lyophilization-excipients-really-do-matter							
⁽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° 10670 de 26 de junio de 2023

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: (26/06/2023)	

