

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. 10670, NOTIFICADO EL 27 DE JUNIO DE 2023
(SEGUNDO 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 17 de agosto de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 4, 5, 8 a 11, 14, 17 a 20, 22 a 24, 26 y 27;
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 11 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6, 7, 12, 13, 15, 16, 21 y 25;
- en la Reivindicación 1 se limitaron los agentes reguladores de pH a ácido cítrico e hidróxido de sodio y se definió que el copanlisib corresponde a diclorhidrato amorfo de copanlisib;

- en la Reivindicación 3 y la nueva Reivindicación 11 se introdujo la expresión “*base libre de*”;
- en la nueva Reivindicación 10 se introdujo la expresión “*que tiene una concentración de 0,9% de cloruro de sodio*”
- en la nueva Reivindicación 11 se limitó la cantidad de copanlisib a 60 mg;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados;

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, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala 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 agentes reguladores, el ácido débil y la base fuerte dando lugar a un gran número de agentes que no se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, en la Reivindicación 1 se definió que el copanlisib corresponde a diclorhidrato amorfo de copanlisib y se limitaron los agentes reguladores de pH a ácido cítrico e hidróxido de sodio. Por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada con dicha reivindicación

ii) En vista de las modificaciones realizadas, considero 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 versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 a 27 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2017/134030 (D1) y WO2007/014073 (D2).

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un polvo liofilizado que comprende copanlisib (Pág. 87).

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en la presencia de manitol. Adicionalmente, el Despacho considera que 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 planteado por el Despacho es: “¿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 liofilizadas¹.

En consecuencia, el Despacho considera que la persona medianamente 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.

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 también carecen de nivel inventivo.

b- i) En relación con la objeción de nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 27, en primer lugar, señalo respetuosamente que la presente invención está dirigida a un sólido liofilizado, que comprende: diclorhidrato amorfo de copanlisib, ácido cítrico e hidróxido de sodio, y un espesante, el cual es manitol.

¹ Challener C.A et al “International Biopharm” Págs. 32 a 35.

ii) De su parte, 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 diclorhidrato **amorfo** de 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 diclorhidrato amorfo 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 diclorhidrato amorfo de copanlisib, 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, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa, y 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.

Ahora bien, en cuanto a D2, dicho documento describe una composición liofilizada de alta área superficial que comprende una proteína. Este documento describe de manera general el uso de manitol como agente de carga, pero también describe una variedad de agentes de carga, tales como lactosa anhidra, sacarosa D(+)-trehalosa, dextrano 40, povidona, glicina y hidroxietilalmidón. Además, D2 incluye tampones tales como glutamato, citrato, succinato, fosfato o acetato. Asimismo, este documento también describe muchas proteínas y variaciones ilustrativas diferentes. Por lo tanto, las descripciones de D2 son generales y no sugieren la configuración particular de la composición de la presente invención.

Adicionalmente, fue técnicamente un desafío formular diclorhidrato amorfo de copanlisib en una solución acuosa a granel estable que lo contiene y que proporciona una mayor solubilidad de copanlisib, es decir, copanlisib en concentraciones que sean suficientemente altas para su liofilización directa de la dosis terapéutica en uno o dos viales; en particular, un vial, que tenga un pH tolerado y sea adecuado para aplicaciones terapéuticas. Por lo tanto, los desafíos incluyen seleccionar excipientes apropiados para la liofilización. En particular, aunque el manitol es conocido como agente de carga, existen informes de efectos adversos del manitol sobre la estabilidad de las composiciones liofilizadas.

Se encontró que el proceso de fabricación de acuerdo con la presente invención da como resultado una solución acuosa a granel que contiene copanlisib y que el proceso de reconstitución incluso dio como resultado una solución reconstituida que contiene copanlisib que muestra una mayor solubilidad de copanlisib. Además, la solución no muestra inestabilidad física, lo que permite tiempos de retención suficientes y estabilidad en uso.

Sin embargo, el Despacho pasa por alto los efectos técnicos de la presente invención y compara la formulación liofilizada de diclorhidrato amorfo de copanlisib de la presente invención con las divulgaciones generales de D2, que muestra formulaciones estables, pero de diferentes ingredientes activos, es decir, que tienen diferentes problemas técnicos. En consecuencia, no es claro por qué la persona medianamente versada en la materia se basaría en D2 para llegar a la formulación liofilizada de diclorhidrato amorfo de copanlisib tal como se reclama en la presente invención.

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 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 del Capítulo Descriptivo presentado, la formulación de clorhidrato amorfo 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, 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 ausencia de precipitado en ese periodo de tiempo.

iv) 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 invención². 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**³. 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 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 se puede concluir que la solución propuesta no resulta obvia a partir del arte previo citado.

v) 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 tiene 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 previo**⁴, 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

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, sección 10.2.1.

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

⁴ Manual Andino de Patentes, (2004)., *op. cit.*, . Sección 10.1, p. 76.

nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

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 Cuba, Europa, Georgia, México, Nigeria, Pakistán, Taiwán, Ucrania y Venezuela.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen al Despacho 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 el Despacho debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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 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 a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.