

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 48194 del 5 de agosto de 2014 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMIDA”, con fundamento en los artículos 18, 25 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención no era clara ni concisa, carecía de unidad de invención y no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 19 de septiembre de 2014 con el No. 11-065410-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SANOFI, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que se exponen a continuación:

En primer lugar, la recurrente presenta junto al escrito del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 5 cláusulas. La recurrente manifiesta que las reivindicaciones 1 y 5 han sido modificadas introduciendo el fragmento “en donde dicho producto de combinación farmacéutica es un kit de partes” y la reivindicación 1 se ha restringido al anticuerpo humanizado 38SB19.

Frente a la afectación por nivel inventivo la sociedad recurrente manifiesta que: “(...) manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente (...)” y continúa señalando que: “(...) el documento D2 sólo se refiere a conjugados. Dado lo anterior, el examinador no considera que el documento D2 sólo se refiere a conjugados y por tanto, hace referencia al párrafo 205 de D2”.

Posteriormente, señala la recurrente que: “En primer lugar indicamos que los ejemplos que demuestran el efecto sinérgico solo se refieren a un régimen de administración (...)” y continúa señalando que: “La presente solicitud de patente muestra los resultados experimentales representados en la Tabla 1 que muestran un efecto técnico ventajoso que es mayor que la suma de los efectos individuales obtenidos para la combinación específica del anticuerpo hu38SB19 con ciclofosfamida a diferentes concentraciones eficaces. Por ejemplo, el anticuerpo hu38SB19 fue suministrado a 40 mg/kg/inyección junto con ciclofosfamida, ya sea a 286.1 mg/kg/inyección, 177.4 mg/kg/inyección, 110.0 mg/kg/inyección y 68.2 mg/kg/inyección. Así por ejemplo, se puede concluir que el efecto sinérgico

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

también se observa para las concentraciones para una combinación de un hu38SB19 a 40 mg/kg/inyección con ciclofosfamida a una concentración de 68.2 mg/kg/inyección a 286.1 mg/kg/inyección. Por lo tanto, se puede concluir que el efecto sinérgico es independiente de las concentraciones exactas o la dosis final en la que se administra la combinación. La sinergia es una característica que ha sido demostrada para el kit hecho de la combinación del anticuerpo hu38SB19 con ciclofosfamida y por lo tanto, está inseparablemente asociado con dicha combinación de productos”.

Y concluye señalando que: “En conclusión, se ha demostrado el efecto sinérgico para las diferentes dosis de la combinación. Es conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que el régimen de administración aplicado (es decir, la dosis utilizada, la ventana de tiempo entre las administraciones del anticuerpo y la ciclofosfamida) sólo representa una posible forma de administración y por lo tanto, el sinergismo observado es independiente del régimen de administración que se aplica. Además, en vista de la explicación presentada anteriormente también es claro que el sinergismo observado es independiente de la formulación”.

Respecto al documento D2 señala la recurrente que: “(...) la objeción por falta de nivel inventivo objeción se debe a que el señor Examinador malentendió el párrafo 205 del documento D2”, y continúa la recurrente señalando: “(...) el párrafo citado se refiere a una cantidad efectiva de un conjugado citotóxico en combinación con otros agentes citotóxicos o terapéuticos. Incluso si el párrafo citado anteriormente pudiera sugerir la combinación de un anticuerpo CD38 con un agente citotóxico en forma de una combinación en la que el anticuerpo y el agente citotóxico se separan físicamente, el documento D2 no incluye ninguna enseñanza adicional de tales combinaciones. Contrario a esto, el documento D2 describe una enseñanza exhaustiva sobre inmunoconjugados tales como el mecanismo de acción, según el cual un conjugado requiere dos agentes a los que se unirá, de manera que el anticuerpo puede conducir el fármaco al tumor mediante la unión de CD38 en el tumor (D1, párrafos [0127] - [0130])”.

Señala la recurrente que: “(...) la enseñanza de D2 no induciría a una persona del oficio normalmente versada en la materia a usar el anticuerpo humanizado específico hu38SB19, enseñado en D2, y combinarlo con ciclofosfamida, la cual no se describe en D2, particularmente no en forma de una combinación separada físicamente”.

Respecto al documento D3 menciona la recurrente que: “(...) D3 describe combinaciones de anticuerpos anti-CD38 con ciclofosfamida sólo como parte de una lista repetitiva, y no hay ninguna sugerencia en D3 que conduzca a que la ciclofosfamida sería un agente particularmente adecuado o eficaz para ser usado en la conjugación con anticuerpos anti-CD38. Por lo tanto, el documento D3 no compensa las deficiencias de D2 y no induce al técnico medio a usar el anticuerpo humanizado específico hu38SB19, enseñado en D2, y combinarlo con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

ciclofosfamida, descrita en D3, en particular, no en forma de una combinación separada físicamente”.

Concluye señalando: “(...) ninguno de los documentos citados enseña o sugiere la sinergia de la combinación anticuerpos anti-CD38 y ciclofosfamida, o de una base biológica o química objetivo para los resultados sinérgicos mostrados por la invención reivindicada y por lo tanto, es claro que la presente invención representa un avance significativo sobre el estado de la técnica” y finaliza argumentado que la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Teniendo en cuenta que en la etapa del recurso se evalúa todo el procedimiento de examen realizado sobre el expediente del asunto, este Despacho encuentra que hubo un error al aceptar las modificaciones presentadas con motivo de la respuesta al Oficio 23689 (radicación N° 11-065410-00006-0000 del 19 de marzo de 2013), toda vez que en el citado capítulo reivindicatorio se incluye una modificación en la reivindicación 1 donde se establece la SEQ ID NO: 81 como CDR de la modalidad (iii); dicha secuencia no se encuentra reportada dentro del contenido de la descripción, ni de las reivindicaciones originalmente aportadas, ni del listado de secuencias que acompañan la solicitud, por lo anterior al introducir dicha secuencia en la modificación al capítulo reivindicatorio presentado por la solicitante se excede la divulgación de la invención inicialmente presentada. La misma reivindicación aparece dentro de la modificación al pliego de reivindicaciones que aporta la recurrente con motivo del recurso (radicación N° 11-065410-00011-0000 del 19 de septiembre de 2014), por lo cual este Despacho no puede aceptar el nuevo capítulo porque constituye una ampliación de materia en los términos que establece el artículo 34 de la Decisión 486.

En este sentido la solicitante en el memorial radicado bajo el No. 11-065410-00006-0000 del 19 de marzo de 2013 manifiesta que: “(...) se agregó una nueva secuencia SEQ ID NO: 81 la cual representa los amino ácidos 50 a 66 de la secuencia presente en la solicitud inicial como SEQ ID NO: 66 (...)”. Sin embargo, este Despacho encuentra que al incorporar dicho fragmento de la secuencia SEQ ID NO: 66 se excede la divulgación inicial de la invención, toda vez que adiciona una secuencia de la región de complementariedad CDR que representa la región más relevante de un anticuerpo ya que representa la zona hipervariable que forma el sitio de unión al antígeno y que genera la especificidad del anticuerpo, por lo cual siendo la parte más relevante de la molécula no se entiende la razón por la cual no se incorporó en la divulgación inicial y el hecho de haberla introducido con motivo de la respuesta al Oficio 23689 claramente excede la divulgación aportada.

De otro lado dicho capítulo reivindicatorio continúa presentando problemas de claridad, ya que presenta falsas dependencias entre las reivindicaciones,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

específicamente en la reivindicación 4 dependiente de las reivindicaciones 1 o 2, la cual reclama:

“4. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha cadena pesada comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO; 72, y en el que dicha cadena ligera comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70”.

Dicha falsa dependencia se genera ya que el anticuerpo de la reivindicación 4 que comprende la región variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 72 y la región variable de la cadena ligera SEQ ID NOS: 68 y 70, no incorpora en sus regiones variables las secuencias de las regiones de complementariedad características de la reivindicación 1, tal como se puede evidenciar en los análisis de alineamiento BLAST de las figura 1 (región variable de la cadena ligera) y figura 2 (región variable de la cadena pesada):

Figura 1. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 68 de la reivindicación 4 y las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18 de la reivindicación 1



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

Figura 2. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 72 de la reivindicación 4 y las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15 de la reivindicación 1



Respecto a los argumentos de la recurrente en donde manifiesta que la objeción por falta de nivel inventivo se debe a que el señor Examinador malentendió el párrafo 205 del documento D2 ya que: “(...) el párrafo citado se refiere a una cantidad efectiva de un conjugado citotóxico en combinación con otros agentes citotóxicos o terapéuticos (...)”, este Despacho encuentra que el documento D2 en el párrafo 205 (Pág. 27) divulga la combinación de una cantidad efectiva de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o conjugado del anticuerpo con otro agente citotóxico o terapéutico. Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, el documento D2 enseña inequívocamente a una persona versada en la materia la posibilidad de combinar un anticuerpo anti-CD38 tal como 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 (Párr. 0073, Pág. 7) con un agente citotóxico para inhibir el crecimiento de poblaciones celulares alteradas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

De forma complementaria el documento D3 enseña una composición de un anticuerpo anti-CD38 seleccionado de los anticuerpos 003, 005, 024 que comprenden las regiones variables de cadena ligera identificadas con la SEQ ID NO: 2, 12 y 22, respectivamente, y regiones variables de cadena pesada identificadas con la SEQ ID NO: 7, 17 y 27, respectivamente (Líneas 14 a 20, Pág. 92) y un agente quimioterapéutico para tratar mieloma múltiple (Líneas 11 a 13, Pág. 176), dentro de los cuales se divulga la ciclofosfamida como un agente alquilante del ADN (Línea 20, Pág. 176).

La recurrente señala que: “(...) D3 describe combinaciones de anticuerpos anti-CD38 con ciclofosfamida sólo como parte de una lista repetitiva, y no hay ninguna sugerencia en D3 que conduzca a que la ciclofosfamida sería un agente particularmente adecuado o eficaz para ser usado en la conjugación con anticuerpos anti-CD38”, al respecto este Despacho encuentra que contrario a lo afirmado por la recurrente la divulgación enseña una composición de un anticuerpo anti-CD38 y un agente quimioterapéutico para tratar mieloma múltiple, donde el agente es ciclofosfamida (Pág. 176) y una composición del anticuerpo anti-CD38 y un agente inmunosupresor, donde el agente es nuevamente la ciclofosfamida (Líneas 3 a 8, Pág. 188). Asimismo, el documento D3 divulga que dentro de los protocolos clínicos de quimioterapia aprobados actualmente para el tratamiento del mieloma múltiple se emplea la ciclofosfamida (Líneas 13 a 24, Pág. 1); esta referencia llevaría inequívocamente a una persona versada en la materia a evaluar la actividad antitumoral de una combinación de un anticuerpo anti-CD38 y ciclofosfamida, toda vez que la experiencia clínica ha demostrado la utilidad de la ciclofosfamida en el tratamiento del mieloma múltiple.

Por lo tanto, a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D2, una persona versada en la materia diseñaría una combinación de ciclofosfamida y un anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada con 3 CDR secuenciales de SEQ ID NO: 13, 81 y 14 y una cadena ligera con 3 CDR secuenciales de SEQ ID NO: 16, 17 y 18 con la expectativa razonable de éxito en el tratamiento del mieloma múltiple.

Respecto al argumento de la recurrente en donde señala: “los resultados experimentales representados en la Tabla 1 que muestran un efecto técnico ventajoso que es mayor que la suma de los efectos individuales obtenidos para la combinación específica del anticuerpo hu38SB19 con ciclofosfamida a diferentes concentraciones eficaces. Por ejemplo, el anticuerpo hu38SB19 fue suministrado a 40 mg/kg/inyección junto con ciclofosfamida, ya sea a 286.1 mg/kg/inyección, 177.4 mg/kg/inyección, 110.0 mg/kg/inyección y 68.2 mg/kg/inyección. Así por ejemplo, se puede concluir que el efecto sinérgico también se observa para las concentraciones para una combinación de un hu38SB19 a 40 mg/kg/inyección con ciclofosfamida a una concentración de 68.2 mg/kg/inyección a 286.1 mg/kg/inyección (...)”. Este Despacho aclara a la recurrente que en el campo de la farmacología el efecto sinérgico de una combinación de fármacos se entiende como el efecto resultante superior a la aditividad de cada uno de los fármacos por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

separado, sin embargo, la aditividad no se establece de forma aritmética sumando el efecto individual de los fármacos, para el caso en particular el retraso en el crecimiento del tumor (T-C) y el log de T-C/tiempo de duplicación del tumor, sino que se emplean métodos matemáticos basados en la ecuación del efecto mediano que permiten cuantificar dicha aditividad a través del índice de combinación o de un isoblograma para establecer la existencia o no del sinergismo de una combinación. En este orden, los resultados del ejemplo consignado en la memoria descriptiva evidencian que el co-tratamiento con el anticuerpo hu38SB19 y ciclofosfamida retrasan el crecimiento del tumor de forma dosis-dependiente pero no permiten concluir la existencia de un efecto sinérgico toda vez que no se presenta el índice de combinación o el isoblograma para la combinación a un nivel de efecto. Por lo tanto, para este Despacho no resulta determinante la simple afirmación de la existencia de un efecto sinérgico cuando no se ha realizado la comprobación matemática del mismo de acuerdo con las ecuaciones aceptadas en el campo técnico¹

En relación con el argumento de la recurrente donde señala que: “(...) *Por lo tanto, se puede concluir que el efecto sinérgico es independiente de las concentraciones exactas o la dosis final en la que se administra la combinación. La sinergia es una característica que ha sido demostrada para el kit hecho de la combinación del anticuerpo hu38SB19 con ciclofosfamida y por lo tanto, está inseparablemente asociado con dicha combinación de productos*”, este Despacho se permite aclarar a la recurrente que su afirmación es incorrecta toda vez que el efecto sinérgico es dependiente de las dosis y al realizar la cuantificación de dicho sinergismo empleando el método del efecto mediano se reporta tanto en función de las dosis como del tiempo; a manera de ejemplo: para una combinación del fármaco A en una concentración XmM y del fármaco B en una concentración YmM se evidencia una desaparición del tumor en un porcentaje definido en los días X, Y, Z². Por lo tanto, al evaluar los efectos de una combinación específica se puede encontrar una curva que muestre concentraciones en las cuales se evidencia el sinergismo y otros en los que se observe aditividad o incluso antagonismo, por lo que un efecto sinérgico no es absoluto y mucho menos inseparablemente asociado a una combinación como lo afirma la recurrente.

Este Despacho reitera que aunque el ensayo experimental muestra un efecto dosis dependiente en el crecimiento del tumor (T-C) no se puede concluir el efecto sinérgico de la combinación evaluada debido a la falta de la comprobación matemática emperando los modelos aceptados por la comunidad científica para establecer la aditividad de la combinación y no por métodos aritméticos como lo plantea la recurrente.

¹ Chou Thing-Chao. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. Pharmacol Rev 58:621–681, 2006.

² Chou, T.C., et al. Design, experimentation and computerized automated data analysis of synergistic drug combinations against xenograft tumors by Taxotere and T900607. Cancer Res, Volume 46, 2005: 1167. Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/9_Supplement/1167.3

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38959

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065410

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 48194 del 5 de agosto de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad SANOFI, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Jul 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez