

Cm

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065410- -00008-0000

Fecha: 2014-04-30 16:38:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **11.065.410**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMBINACIONES
ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y
CICLOFOSFAMIDA"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 26 de Mayo de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **1126** notificado por fijación en lista el 04 de Febrero de 2014.

2. Mediante oficio No. **1126** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 5 en vista de los documentos D2: EP1914242 y D3: WO2006099875.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 se ha modificado para eliminar la característica funcional, es decir, que se ha eliminado el fragmento *'es capaz de destruir una célula CD38* por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)'*.
- Adicionalmente, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la combinación farmacéutica es un producto de combinación farmacéutica.
- La referencia a la expresión *'al menos'* se ha eliminado de las reivindicaciones 1 y 5.
- Las reivindicaciones 3 a 5 se han modificado para aclarar que las secuencias SEQ ID NOs recitadas corresponden a las secuencias de las regiones variables.
- Por otro lado, frente a las objeciones realizadas con respecto a las expresiones *'(...) exhibe una mayor toxicidad celular dependiente de anticuerpo (...)'*, *'en donde la ADCC es de al menos dos veces en comparación con el anticuerpo sin al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc'*, *'en donde dicho anticuerpo se une a la integrina humana $\alpha 5 \beta 1$ con una K_D de (...)'*, respetuosamente ponemos de presente que hubo un error a este respecto, pues las anteriores expresiones no se encuentran dentro del capítulo reivindicatorio de la presente invención, y por tanto, dichas objeciones elevadas por el señor Examinador carecen de validez.
- Finalmente, con respecto a las objeciones elevadas a las reivindicaciones 3 a 5 que se refieren a anticuerpos los cuales se encuentran caracterizados por uno o más secuencias de cadenas pesada y ligera, amablemente mostramos nuestro desacuerdo, ya que la reivindicación 3 depende de la reivindicación 1, la cual especifica que el anticuerpo contiene una cadena pesada y una cadena ligera. Por lo tanto, la secuencia de las regiones variables de tanto las cadenas pesada como ligera está definida en las reivindicaciones 3 a 5.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

“Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”

A este respecto el señor Examinador considera que los anticuerpos de reivindicaciones 4 y 5 previamente presentadas ante esta Superintendencia, se refieren a dos conceptos inventivos diferentes y que por lo tanto las reivindicaciones carecen de unidad de invención.

En consecuencia de la anterior objeción, atentamente señalamos que las reivindicaciones de hecho si comparten un concepto inventivo común. El concepto común compartido por las reivindicaciones de la presente invención corresponde a una combinación que comprende un anticuerpo anti-CD38 y ciclofosfamida. Como se discutirá más adelante, este concepto es inventivo en vista del arte previo, y por lo tanto confiere unidad de la invención en las reivindicaciones de la presente invención. De tal manera que, con la anterior aclaración se debe tener por superada la objeción formulada a este respecto.

3.3 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente 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 objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar medicamentos que se puedan utilizar en el tratamiento del cáncer. Este problema es el que precisamente soluciona la presente solicitud de patente toda vez que proporciona un producto de combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y ciclofosfamida, en la que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera con las características específicas recitadas en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio.

Ahora bien, el Examinador considera que la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo a la luz de D2 y D3. El señor Examinador considera que el documento D2 representa el documento del estado de la técnica más cercano a la invención.

El Examinador también considera que la única diferencia entre la invención y el documento D2 radica en que la invención se refiere a la combinación específica con ciclofosfamida, y que el efecto técnico asociado a esta diferencia es una mayor inhibición del crecimiento del tumor.

De acuerdo al Examinador, el problema técnico es '*cómo modificar la combinación sugerida en D2 para proporcionar tratamientos alternativos que resulten en la destrucción células CD38**'. El Examinador considera que sería obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia modificar dichas composiciones para llegar a las combinaciones reivindicadas.

D2 no divulga combinaciones anticuerpo-fármaco

En primer lugar, amablemente ponemos de presente que el documento D2 no divulga una combinación farmacéutica, sino solo conjugados. El documento D2 divulga inmunoconjugados que comprenden anticuerpos anti-CD38 de acuerdo a la presente invención.

Las presentes reivindicaciones se encuentran relacionadas a una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y un agente citotóxico. Una combinación farmacéutica es una combinación de dos o más principios activos, administrados ya sea de manera conjunta o por separado.

En este sentido, el documento D2 no divulga una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y un agente citotóxico. D2 divulga solamente conjugados de anticuerpos que comprenden un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y un agente citotóxico. Un conjugado de anticuerpos es una sola molécula la cual actúa como un solo agente. El conjugado actúa mediante el uso de la fracción del anticuerpo para que actúe sobre la fracción citotóxica al sitio del tumor. En otras palabras, la fracción del anticuerpo y la fracción citotóxica actúan en conjunto para formar una sola molécula activa. El mecanismo de acción es específico para el conjugado; ni el anticuerpo ni el agente citotóxico actúan como el conjugado.

En contraste, el principio inventivo detrás de la presente invención depende del efecto combinado de los dos componentes individuales de la combinación reivindicada, cada ejerciendo un efecto anti-tumor el cual es mejorado por un efecto sinérgico en combinación.

Cabe señalar que las agencias regulatorias tales como la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos) y la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) distinguen entre combinaciones (tanto combinaciones de 'dosis fija' como 'combinaciones de producto', usando la nomenclatura de la FDA), y conjugados. Los dos no son considerados equivalentes y requieren autorizaciones separadas, aún si ambos comprenden los mismos agentes.

Por lo tanto, la diferencia entre la invención y D2 es que la invención se encuentra relacionada a una combinación farmacéutica de anticuerpos anti-CD38 con ciclofosfamida. Esto no es obvio en el arte previo, ya que el efecto sinérgico entre los dos agentes no se puede predecir sobre la base del estado de la técnica.

La presente solicitud demuestra un efecto sinérgico entre el anticuerpo anti-CD38 y la ciclofosfamida

El Examinador considera que el efecto sinérgico entre el anticuerpo anti-CD38 y la ciclofosfamida divulgada en la descripción no puede ser usada como soporte del nivel inventivo de la presente invención, porque el efecto no se demuestra de manera convincente. El Examinador también afirma que *'los resultados presentados por la solicitante corresponden a el efecto aditivo esperado por cada fármaco ya que no existe información que permita establecer un efecto sinérgico mediante el uso de una metodología válida para tal fin'*.

En vista de los comentarios del Examinador, muy cordialmente manifestamos nuestro desacuerdo, ya que no es el caso. El sinergismo se define en el Diccionario Merriam-Webster como *'la interacción de agentes... discretos... de tal forma que el efecto total es mayor que la suma de los efectos individuales'*. Tal efecto ha sido demostrado por los inventores in el presente caso.

Para determinar si ocurre un efecto sinérgico, es necesario comparar el efecto obtenido con una combinación de agentes con los efectos individuales obtenidos con cualquier agente solo. La dosis, formulación y medios de administración de cada agente

individual no necesita ser el mismo. Sin embargo, para que una comparación significativa sea realizada, la dosis, la formulación y los medios de administración de cada agente deben ser el mismo cuando son usados de manera individual y cuando son usados en combinación.

Los inventores han mostrado que este es el caso para la ciclofosfamida y el anticuerpo anti-CD38 hu38SB19.

La Tabla I muestra que el anti-CD38 (hu38SB19) solo a una dosis de 40 mg/kg/inyección retrasó el crecimiento del tumor por solo 2.5 días en ratones a los cuales se les implantó un tumor de linfoma de Burkitt humano avanzado, el modelo Namalwa (columna 4). Esta diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que el anticuerpo es considerado inactivo en contra del tumor en este modelo. Aún la dosis más alta probada fue inactiva bajo las condiciones probadas.

La ciclofosfamida a una dosis de 177.4 mg/kg/inyección retrasó el crecimiento del tumor por 30.1 días.

En contraste, cuando el anti-CD38 (hu38SB19) a una dosis de 40 mg/kg/inyección y ciclofosfamida a una dosis de 177.4 mg/kg/inyección fueron combinadas, se observó un retraso mucho mayor en el crecimiento del tumor que con solo la ciclofosfamida. La ciclofosfamida a una dosis de 177.4 mg/kg/inyección en combinación con CD38 retrasó el crecimiento del tumor por 126.1 días.

Para expresar los resultados de otra forma, la muerte de células logarítmicas por ciclofosfamida a una dosis de 177.4 mg/kg/inyección fue de 4.8, mientras que el anticuerpo anti-CD38 solo estuvo inactivo (columna 5). En contraste, muerte de células logarítmicas por ciclofosfamida a la misma dosis en combinación con anti-CD38 fue de 20.0. Por lo tanto, se observó un aumento de cuatro veces en la muerte de células logarítmicas con la combinación de agentes.

Se observó una mejora similar en la actividad cuando se combinó anti-CD38 con diferentes dosis de ciclofosfamida.

La ciclofosfamida a una dosis de 110 mg/kg/inyección demoró el crecimiento del tumor por 19.8 días, mientras que la ciclofosfamida a una dosis de 110 mg/kg/inyección en combinación con CD38 a 40 mg/kg/inyección retrasó el crecimiento del tumor por 99.3

días. La muerte de células logarítmicas por dos agentes en combinación fue 15.7, comparado con 3.1 para solo la ciclofosfamida.

La ciclofosfamida a una dosis de 68.2 mg/kg/inyección demoró el crecimiento del tumor por 9.8 días, mientras que la ciclofosfamida a una dosis de 68.2 mg/kg/inyección en combinación con CD38 a 40 mg/kg/inyección retrasó el crecimiento del tumor por 43.7 días. Así las cosas, la muerte de células logarítmicas por dos agentes en combinación fue de 6.9, coparado con 1.6 para solo la ciclofosfamida.

Por lo tanto, en todas las dosis mostradas en la Tabla 1, la combinación de ciclofosfamida con anti-CD38 tuvo una actividad anti-tumoral mucho mayor que la que habría sido esperada basado en la actividad de cualquiera de los agentes por separado. El anticuerpo anti-CD38 a la dosis y condiciones probadas no tuvo actividad anti-tumoral, pero cuando el anticuerpo anti-CD38 a la misma dosis y condiciones fue combinado con ciclofosfamida, se observó un incremento mucho mayor del efecto anti-tumoral comparado al efecto obtenido con la dosis comparable de solo ciclofosfamida.

En consecuencia, se puede observar de estos resultados que el anticuerpo anti-CD38 y la ciclofosfamida pueden actuar de manera sinérgica para disminuir el crecimiento de tumor, dando muchos mejores resultados en combinación que los que habrían sido esperados con los resultados obtenidos con cualquier agente individual. Por tanto, la combinación representa una mejora sustancial en los efectos exhibidos por los compuestos de manera individual que en combinación, y por lo tanto, la presente invención es inventiva.

En efecto, debido a que la presente invención presenta un efecto sinérgico inesperado que no es enseñando ni sugerido por los documentos citados D2 y D3, es claro que una persona versada en la materia no derivaría de manera obvia u evidente la presente invención a partir de las enseñanzas del estado de la técnica y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada. Lo anterior, si se tiene en cuenta que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere la sinergia de los compuestos o agentes correspondientes al anticuerpo anti-CD38 y la ciclofosfamida, o de una base biológica o química objetivo para los resultados sinérgicos mostrados en el tratamiento del cáncer por la invención reivindicada y por lo tanto, es claro que la presente invención representa un avance significativo sobre el estado de la técnica.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y que la composición acá reivindicada presenta un efecto de actividad anti-tumoral sinérgico, es decir el efecto técnico que produce la combinación es mayor que la suma de los efectos técnicos de los compuestos individuales, tal como se mencionó anteriormente, es claro que la presente invención se debe considerar patentable. Lo anterior, es evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con lo señalado por el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho con respecto a combinaciones no obvias, este mismo Instructivo en particular señala:

"Si las características técnicas combinadas producen un efecto técnico nuevo, es decir, si el efecto técnico que produce la combinación es mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales, la invención tiene nivel inventivo. Es irrelevante si cada característica individual es total o parcialmente conocido".

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D2, el documento D3, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 1126,

toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mem

COLO-00751-0841-002-7
SGD\SGD\ID-264477\WPCL0751
No. M-2014-264477\SGD

REIVINDICACIONES

1. Un producto de combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y ciclofosfamida, en la que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde
 - (i) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6;
 - (ii) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12;
 - (iii) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 13, 81 y 15 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18;
 - (iv) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24;
 - (v) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30; o
 - (vi) dicha cadena pesada comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33 y dicha cadena ligera comprende tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.
2. La combinación según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado.

3. 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: 66, 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: 62 y 64.
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.
5. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con ciclofosfamida, en donde dicho anticuerpo contiene:
 - una cadena ligera que contiene una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62; y
 - una cadena pesada que contiene una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.