

| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| RAD: 11-65641- -7                                 | FECHA: 2013-07-25 15:45:14                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 8                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Asunto:      Radicación:      11-65641- -7  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    13444  
                 Folios:                    8

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/IB2009/055391 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 27/11/2009        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                            |                                               |                        |
|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|
| Descripción:               | Radicado    No    11-<br>065641- 00000 - 0000 | 27/Mayo/2011           |
| Reivindicaciones:          | Radicado    No    11-<br>065641- 00000 - 0000 | 27/Mayo/2011           |
| Dibujos:                   | Radicado    No    11-<br>065641- 00000 - 0000 | 27/Mayo/2011           |
| Oposiciones:               | Radicado    No    11-<br>065641- 00003 - 0000 | Procaps 15/Agosto/2012 |
| Respuesta del solicitante: | Radicado    No    11-<br>065641- 00003 - 0000 | 21/Febrero/2013        |
| Prioridad:                 | EP 08291118.1                                 | 24/Mayo/2011           |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

### 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del capítulo reivindicatorio (Radicado No 11-065641- 00000 – 0000).

Título de la solicitud: “Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y la Citarabina”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar, composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación de anticuerpos monoclonales que reconocen CD38 y Citarabina

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 039/000

### 4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 6-10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

### 5. De la solicitud de patente

#### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-5 no son claras porque:

- 1- La reivindicación 1 se refiere a la capacidad de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), que es un resultado a alcanzar y no define a la composición farmacéutica, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- 2- El anticuerpo de la reivindicación 1 debe definirse en términos de su estructura completa mencionando las secuencias que lo conforman en su cadena pesada y liviana y que comprenden las regiones determinantes CDRs.
- 3- En la reivindicación 3 se hace referencia a fragmentos del anticuerpo definiéndolo por un CDR, lo cual no es aceptable porque no corresponde a una estructura

probada. Un anticuerpo se define por la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera.

- 4- No se encuentra soporte del desarrollo de un producto que comprenda la combinación reclamada en la solicitud tal como una composición y se observa que el eje central de la solicitud es un método de tratamiento

## **6. Unidad de invención (Art 25 D 486)**

No hay unidad de invención entre las cuatro reivindicaciones independientes ya que el concepto común inventivo, anticuerpo CD 38 no cumple con el requisito de novedad y nivel inventivo de acuerdo con el documento D1 (Análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Por lo tanto, esta invención presenta 2 diferentes conceptos técnicos comunes inventivos así:

1° Combinación en la que un Anticuerpo que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 66, y dicha cadena pesada tiene tres CDRs SEQ ID NOs 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 62 y 64, y dicha cadena pesada tiene tres CDRs SEQ ID NOs 16, 17 y 18 y citarabina.

2° Combinación en la que un Anticuerpo que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 72, y dicha cadena pesada tiene tres CDRs SEQ ID NOs 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 68 y 70, y dicha cadena pesada tiene tres CDRs SEQ ID NOs 28, 29 y 30 y citarabina.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

## **7. Análisis de la Oposición**

### **Argumentaciones de Procaps**

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para combinaciones de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 y citarabina, combinaciones conocidas en el estado de la técnica y que por tanto carece de novedad. Para lo cual presenta el documento WO 2006099875 "Antibodies against cd38 for treatment of multiple myeloma" publicado el 28 de septiembre de 2006.

## Respuestas del Solicitante

El solicitante argumenta respecto a las observaciones hechas por la oposición para la novedad, que el documento presentado por la oposición WO2006099875 no se adecua al procedimiento que debe seguirse para determinar si una invención cumple con este requisito, pues no divulga las características técnicas de la invención. WO2006099875 no divulga anticuerpos que reconocen específicamente la CD 38+, los cuales puedan destruir células cd 38+ por apoptosis, ADCC y CDC. Los ejemplos describen anticuerpos anti-CD 38, los cuales son capaces de inducir las ADCC de células CD 38+, (es decir anticuerpos -003, -005, -0025; véase el ejemplo 5, Pág. 205). Sin embargo, solo uno de estos anticuerpos fue capaz de inducir CDC en células daudi (anticuerpo -006, véase el ejemplo 6, Pág. 206) y ninguno de estos anticuerpos fueron capaces de inducir la apoptosis (ejemplo 14 pág. 211)

## Respuesta del examinador técnico

El documento presentado por la oposición divulga una composición farmacéutica que comprende: Polipéptido CD38 de cadena pesada SEQ ID NO 3, 4 y 5 y cadena ligera de SEQ ID NO: 8, 9 y 10 y un agente citotóxico como la citarabina como la de la solicitud por lo cual desvirtúa la novedad y el nivel inventivo) del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

## 8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: noviembre 28 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                                       | Fecha de Publicación |
|------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2006099875 | "Antibodies against CD38 for treatment of multiple myeloma"                  | 28/Septiembre/2006   |
| D2   | WO9962526    | "Use of genetically engineered antibodies to CD38 to treat multiple myeloma" | 09/ Diciembre /1999  |
| D3   | WO2008047242 | "Novel anti-cd38 antibodies for the treatment of cancer"                     | 24/ Abril /2008      |

El documento D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos de unión a CD38, útiles en tratamientos de mieloma múltiple. (Pág. 1, renglones 3 –4,)

El documento D2<sup>2</sup>. divulga polipéptidos de fusión que se unen específicamente a CD38, útiles en composiciones farmacéuticas que tratan células afectadas por antígenos CD38.( Pág. 2, renglones 10 – 19).

El documento D3<sup>3</sup> divulga secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de anticuerpos CD38 (Pág. 4 líneas 25-30)

## 9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

11[http://worldwide.espacenet.com/maximizedOriginalDocument?flavour=maximizedPlainPage&locale=en\\_EP&FT=D&date=20060928&CC=WO&NR=2006099875A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/maximizedOriginalDocument?flavour=maximizedPlainPage&locale=en_EP&FT=D&date=20060928&CC=WO&NR=2006099875A1&KC=A1)  
2[http://worldwide.espacenet.com/maximizedOriginalDocument?flavour=maximizedPlainPage&locale=en\\_EP&FT=D&date=19991209&CC=WO&NR=9962526A2&KC=A2](http://worldwide.espacenet.com/maximizedOriginalDocument?flavour=maximizedPlainPage&locale=en_EP&FT=D&date=19991209&CC=WO&NR=9962526A2&KC=A2)  
3[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008047242A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20080424&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008047242A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20080424&DB=EPODOC&locale=en_EP)

### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 y al menos citarabina, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis citotoxicidad celular dependientes de anticuepros (ADCC) y citotoxicidad celular dependiente de complemento (CDC)”

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales             | D1                                                          | D2                                                                          |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Combinación farmacéutica que comprende | Composición farmacéutica que comprende (Pág. 176, Línea 15) | Composición farmacéutica que comprende                                      |
| Anticuerpo CD38                        | Anticuerpo CD38 (Pág. 176 9 Línea 15)                       | Polipéptidos de fusión que reconocen específicamente a CD38(Pág 9 Línea 31) |
| Citarabina.                            | Citarabina (Pág. 176 9 Línea 15)                            | Citarabina (Pág 9 Línea 31)                                                 |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica que comprende (Pág.176, línea 15) anticuerpo CD38 (Pag 176, línea 15) y enseña que el anticuerpo se puede combinar con citarabina (Pág. 176. Línea 15).

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica que comprende anticuerpo CD38 (Pág. 9 Línea 31) y enseña que el anticuerpo se puede combinar con citarabina (Pág. 9 Línea 31).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en la combinación específica con citarabina.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación1 y la composición de D2 consiste en la combinación específica con citarabina.

El efecto que logra incluir citarabina es una mayor inhibición del crecimiento tumoral.

Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así “cómo modificar la composición terapéutica conocida en los documento D1 o D2 para conseguir mayor inhibición tumoral.

Sin embargo, la utilización de citarabina en una composición que comprende un anticuerpo cd38 está divulgada en el documento d1. el documento d2 también revela que la composición que comprende el anticuerpo CD 38 puedes comprender citarabina.

Adicionalmente no se encuentra evidencia de que la combinación produzca un efecto sinérgico y que demuestre que no se trata de un efecto meramente aditivo, por lo tanto la combinación de un agente CD38 y un agente citotóxico como la citarabina se considera obvia.

La reivindicación 2 no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 3 consiste en “la combinación según la reivindicación 2, en la que

*dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36”*

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                             | D1                                                          | D3                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Combinación que comprende:                                                                                                                                                                                                             | Composición farmacéutica que comprende (Pág. 176, Línea 15) | Conjugado que comprende (Pág. 176 Línea 15)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Anticuerpo humanizado con secuencia de aminoácidos elegida del grupo consistente en SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36 | Anticuerpo CD38 (Pág. 176 9 Línea 15)                       | Anticuerpo humanizado que comprende uno o más CDRs seleccionado del grupo de aminoácidos que comprende :cadena pesada SEQ ID NOS 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36 (Pág. 20 Líneas 14 - 18) |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica que comprende (Pág. 176 Línea 15) anticuerpo CD38 (Pág. 176 9 Línea 15).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga un conjugado que comprende (Pág. 176 Línea 15:anticuerpo humanizado que comprende uno o más CDRs seleccionado del grupo de aminoácidos que comprende :cadena pesada SEQ ID NOS 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36 (Pág. 20 Líneas 14 - 18), en la que la secuencia de la cadena pesada es seleccionada del grupo de aminoácidos de SEQ ID NOS 66 Y 72 donde dichas cadena pesada comprende tres regiones de complementariedad que comprende secuencias representadas por SEQ ID NOS: 13, 14 y 15 (Pág.20, líneas 5-6) y por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27 (Pág. 21, línea 17) y cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo SEQ ID NOS 62 y 64 (Pág. 22 línea 3 )donde dicha cadena comprende tres regiones de complementariedad que comprende secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 Y 18 (Pág. 21, líneas 7-8), anticuerpo con cadena ligera que comprende secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende SEQ ID NOS: 68 y 70 (Pág. 22 , línea 5) y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones de complementariedad que tiene seuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.(Pág.21 línea 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y la composición de D1 consiste en que el anticuerpo se encuentra presente en una combinación.

No es evidente un efecto técnico en la actividad de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo a manera de combinación.

Un efecto técnico que logra el incluir el anticuerpo en una combinación en una composición farmacéutica es una mayor actividad antigénica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición terapéutica conocida en el documento D3 para conseguir una mayor actividad antigénica”.

Sin embargo, la utilización de anticuerpos en composiciones farmacéuticas ya está divulgada en el documento D3.

Además se encuentra divulgado en el documento D3, las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligera con sus regiones de complementariedad del anticuerpo de la presente solicitud.

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 3 - 5 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

## 10. Conclusión

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

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2006099875 | 1 y 2                      | Nivel inventivo      |
| D2   | WO9962526    | 1 y 2                      | Nivel inventivo      |
| D3   | WO2008047242 | 3-5                        | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: Edna Milena Bautista Rodriguez  
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra