

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065641-00008-0000
Fecha: 2013-10-23 11:47:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Trámite: 011
Evento : 378
Actuación: 523

Referencia : Expediente No. 11.065.641
Asunto : Solicitud de Patente para: **COMBINACIONES
ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y LA
CITARABINA**
Solicitante : **SANOFI**
Fecha de solicitud : 27 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. **13444** notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013.

2. Mediante oficio No. **13444** 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 reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la unidad de invención del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1, 2 y 3 a 5 en vista de los documentos D1: WO2006099875, D2: WO9962526 y D3: WO2008047242.

"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 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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:

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 6 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada especificando los CDRs de los anticuerpos humanizados anti-CD38 descritos en la descripción. Esta modificación se encuentra soportada en: Página 2, línea 13 a página 3, línea 18 de la descripción tal como fue originalmente presentada.
La definición de los CDRs de huSB3819 (reivindicación 1 (iii)) ha sido completada al referirse a tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 13, 15 y posiciones 50 a 66 de SEQ ID NO: 66. El soporte para esta modificación se puede encontrar en: Página 5, líneas 20 a 23 y página 6, líneas 12 a 19.
- La reivindicación 2 ha sido modificada para adicionar una referencia a anticuerpos quiméricos. El soporte para esta modificación se puede encontrar en la página 3, línea 25.
- La reivindicación 3 fue eliminada del pliego reivindicatorio, por lo que la objeción de claridad realizada hacia la misma, se considera superada.
- Las reivindicaciones 4 y 5 (ahora 3 y 4) fueron modificadas para eliminar las características ahora presentes en la reivindicación 1. Las reivindicaciones fueron además modificadas para aclarar que las cadenas pesada y ligera comprenden la secuencia de SEQ ID Nos 66, 62, 64, 72, 68 o 70. Es claro del capítulo descriptivo

en la página 6, líneas 12 a 27, que estas secuencias representan únicamente la región variable de las cadenas pesada y ligera y no las secuencias de la totalidad de las cadenas ligera y pesada.

- La reivindicaciones 6 a 10 se eliminaron del pliego reivindicatorio.
- Se adicionó una nueva reivindicación independiente 5, que corresponde a la reivindicación 1 iii).
- Se adicionó la nueva reivindicación dependiente 6, dirigida a una combinación farmacéutica según la reivindicación 5, en donde dicho anticuerpo consiste de una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66. El soporte para esta nueva reivindicación se encuentra en la página 6, líneas 12 a 27.
- Las reivindicaciones 6 a 10 fueron eliminadas, por lo que la objeción por uso o segundo uso se ve superada.
- En cuanto a la claridad de las reivindicaciones 1 a 5, el solicitante desea aclarar que la reivindicación independiente 1 ha sido modificada y se ha limitado a una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que tiene secuencias definidas de CDRs. De tal manera que, las reivindicaciones ahora definen el anticuerpo en términos de sus características estructurales y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

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 y título para el nuevo análisis de patentabilidad.

Con respecto a los comentarios realizados por el señor Examinador relacionados con la falta de soporte que tiene el desarrollo de un producto que comprende la combinación reclamada en la solicitud, ya que el eje central de ésta es un método de tratamiento, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las siguientes razones:

- Las páginas 1 a 7 del capítulo descriptivo de la solicitud describen las características específicas de los anticuerpos que están contenidos en la combinación farmacéutica de la invención.
- La página 9, línea 26 a la página 10, línea 4 especifican el uso de una combinación farmacéutica de acuerdo a la invención, pero no describen un método de tratamiento.
- Además, la página 11, líneas 10 y 11 se refiere a la actividad de la combinación farmacéutica descrita en la reivindicación 1.

Las especificaciones aquí mencionadas son necesarias para divulgar características específicas del producto, que son novedosas e inventivas pero no se refieren a un método de tratamiento como lo sugiere el señor Examinador.

En este sentido, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

3.2 Argumentos con respecto a 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.

Del incorrecto análisis del nivel inventivo

El señor Examinador considera que el documento D1 (WO2006099875) y el documento D2 (WO199962526) divulgan una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 y que este anticuerpo puede ser combinado con citarabina. Así entonces, el señor Examinador considera que los documentos D1 y D2 son el estado de la técnica más cercano a la invención. Además, el Examinador considera que la diferencia entre la invención y los documentos D1 y/o D2 es que la invención se refiere a una combinación específica con citarabina. También considera que el efecto asociado a esta diferencia técnica es mayor inhibición del crecimiento tumoral.

De acuerdo con el Examinador, el problema técnico objetivo sería entonces “¿Cómo modificar la composición terapéutica conocida en D1 o en D2 para alcanzar una mayor inhibición del crecimiento tumoral?”

El Examinador considera que el uso de citarabina en una composición que comprende un anticuerpo anti-CD38 ya había sido divulgado en D1 y en D2 y que la aplicación de dicha composición no provee ninguna evidencia de la existencia de un efecto sinérgico.

El solicitante se encuentra en desacuerdo con el señor Examinador. El documento D3 (WO2008047242) describe un anticuerpo anti-CD38, pero no divulga ninguna combinación de dichos anticuerpos con citarabina. De esta manera, no es correcto afirmar que el documento D3 hace parte del estado de la técnica más cercano.

El documento D2 (WO199962526) está relacionado con la fusión de proteínas que comprende al menos una porción de un agente que se une a CD38, tal como un anticuerpo anti-CD38 y una molécula que se une al ADN. Aunque la citarabina (Ara-C) se encuentra listada en el capítulo descriptivo como un agente citotóxico (ver Página 2, líneas 10-13), mencionarla resultaría erróneo para la persona versada en la materia, ya que la citarabina es un análogo de citadina con una fracción de azúcar modificada. Por lo tanto, no puede ser codificada por un ácido nucleico. De esta manera, el solicitante tampoco considera al documento D2 como un documento del estado de la técnica cercano a la invención objeto de la presente solicitud.

El documento D1 (WO2006099875) describe proteínas monoclonales de unión anti-CD38, incluyendo anticuerpos y su uso para el tratamiento de mieloma múltiple. Dicho documento además sugiere la administración de una proteína monoclonal de unión anti CD38, en combinación con un agente quimioterapéutico, que puede ser entre otros, citarabina (Página 176, líneas 5 a 6 y 15). Así se considera que el documento D1 sí es el estado de la técnica más cercano a la invención.

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

En el documento D1, los anticuerpos no son capaces de destruir células CD38+ por apoptosis, ADCC y CDC. Los ejemplos describen anticuerpos anti-CD38 que son capaces de inducir ADCC de células CD38+ (esto es, anticuerpos -003, -005, y -024; ver ejemplo 5, página 205). Sin embargo, sólo uno de estos anticuerpos fue capaz de inducir CDC en células Daudi (anticuerpo -005, ver ejemplo 6, página 206) y ninguno de estos anticuerpos fue capaz de inducir apoptosis (Ejemplo 14, página 211)

La **diferencia técnica** entre la presente invención y el documento D1 es que la presente invención está relacionada con una combinación farmacéutica específica que comprende un anticuerpo que reconoce CD38 específicamente y citarabina, donde el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, ADCC y CDC y citarabina.

El **efecto técnico** asociado a esta combinación específica es el efecto sinérgico sorprendente.

El **problema técnico objetivo** resuelto por la presente invención es, entonces, proveer un producto farmacéutico mejorado que comprenda un anticuerpo anti-CD38.

El documento D1 describe desde la página 176, línea 14 a la página 177, línea 14, una lista de clases de agentes quimioterapéuticos y agentes quimioterapéuticos per se, que podrían en teoría ser combinados con un anticuerpo anti-CD38. Citarabina es sólo uno de los numerosos ejemplos de los agentes quimioterapéuticos citados.

Más aún, como se explicó anteriormente, el documento D1 no divulga anticuerpos anti-CD38 como los de la presente invención. Además, este documento no divulga la realización real de un conjugado o una combinación que comprenda un anticuerpo anti-CD38 y citarabina, por lo que no se ha demostrado eficiencia alguna para esta combinación específica. Adicionalmente, y aún más importante, no hay divulgación alguna de un efecto sinérgico en el documento D1. Ni siquiera hay una sugerencia en dicho documento de que haya un efecto sinérgico entre los agentes mencionados.

Sin embargo, el Examinador considera que no hay evidencia que demuestre que la presente invención sí divulga un efecto sinérgico. El solicitante se encuentra en desacuerdo. Una combinación que comprende un anticuerpo anti-CD38 y citarabina presenta efectos sorprendentes y benéficos, como se demuestra en los ejemplos en el capítulo descriptivo. La Tabla I muestra que un anticuerpo anti-CD38 (hu38SB19) por su cuenta sólo retrasó el crecimiento tumoral en 6.1 días en ratones implantados con leucemia linfoblástica precursora aguda de células T humana avanzada DND-41 (columna

6). Esta diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que el anticuerpo se considera inactivo en contra del tumor de este modelo. Incluso la dosis más alta que fue probada fue inactiva bajo las condiciones examinadas. La citarabina por su cuenta, en una dosis de 36 mg/kg/inyección retrasó el crecimiento tumoral en 48.6 días. En comparación, cuando el anticuerpo anti-CD38 (hu38SB19) fue combinado con citarabina, se vio un mayor retraso en el crecimiento tumoral. La citarabina en una dosis de 36 mg/kg/inyección en combinación con un anticuerpo anti-CD38 retrasó el crecimiento tumoral en 90.9 días. Este es un aumento significativo en eficacia, que sería totalmente inesperado teniendo en cuenta la inactividad de un anticuerpo anti-CD38 por su cuenta en dicho modelo.

Para expresar los resultados de otra manera, la reducción logarítmica de células de la citarabina por su cuenta en una dosis de 36 mg/kg/inyección fue de 4.3, mientras que el anticuerpo anti-CD38 por su cuenta fue inactivo (ver columna 7) bajo las condiciones probadas. Por lo contrario, la reducción logarítmica de células de la citarabina en la misma dosis y en combinación con el anticuerpo anti-CD38 fue de 8.1. Así, se observó casi el doble de reducción logarítmica de células con la combinación de agentes.

Tomando otra medida de eficacia, el número de sobrevivientes libres de tumor al final del experimento (columna 8), también demuestra la eficacia mejorada de la combinación reclamada. Cuando el anticuerpo anti-CD38 fue administrado por su cuenta, no hubo sobrevivientes libres de tumor. Lo mismo sucedió para la citarabina en la dosis previamente mencionada. Sin embargo, cuando la citarabina en la misma dosis fue combinada con un anticuerpo anti-CD38, la tasa de supervivencia libre de tumor fue del 50%.

Así, a partir de los resultados mencionados, se puede ver que un anticuerpo anti-CD38 y citarabina pueden actuar sinérgicamente para disminuir el crecimiento tumoral, presentando resultados mucho mejores a los esperados a partir de los resultados obtenidos con cada agente por separado. La combinación, entonces, representa una mejora sustancial en los efectos exhibidos por los agentes individuales y es, en consecuencia, inventiva.

En este orden de ideas, es claro que la combinación reclamada en la presente solicitud implica un efecto sorprendente e inesperado frente al estado de la técnica, lo que es un claro indicio de nivel inventivo. En consecuencia, se debe reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud.

En el oficio 13444, se objetan la reivindicación 3 y sus dependientes por falta de altura inventiva. Recordando que dicha materia ya no se contempla bajo protección en el nuevo capítulo reivindicatorio anexado, se encuentra que el documento D3 no afecta el nuevo pliego reivindicatorio.

Así entonces, debido a que la presente invención presenta un efecto inesperado y significativamente mejorado en el retraso en el crecimiento del tumor que no es enseñando ni sugerido por los documentos citados D1- D2, 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 que la presente invención representa un avance significativo sobre el estado de la técnica. Por lo tanto, la objeción formulada por nivel inventivo se debe tener por superada.

Por consiguiente, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

3.3 Argumentos con respecto a 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.

El señor Examinador considera que no hay unidad de invención entre los cuatro diferentes anticuerpos, ya que el concepto inventivo, un anticuerpo anti-CD38 no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo. El solicitante se encuentra en desacuerdo

con el Examinador. El concepto común inventivo de la invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo anti-CD38 y citarabina, en donde el anticuerpo es capaz de destruir células CD38+ por medio de apoptosis, ADCC y CDC. Como se demostró anteriormente, dicho concepto común es novedoso e inventivo con respecto al estado de la técnica, por lo que la objeción acerca de la unidad de invención de la solicitud se da por superada.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1, D2 y D3 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. 13444, 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.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-004-3
COLO-00751-0264-005-8
266 GCH\GCH\ID-253649\WPCL0751
No. M-2013-253649\GCH

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una combinación 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 dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), y donde dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, donde
 - (i) dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuencial (CDRs), que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 1, 2 y 3 y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 4, 5 y 6;
 - (ii) dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 7, 8 y 9, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 10, 11 y 12;
 - (iii) dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 13, 15 y posiciones 50 a 66 de SEQ ID NOS 66, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18;
 - (iv) dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 22, 23 y 24;
 - (v) dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 28, 29 y 30;
 - (vi) dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs

secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 34, 35 y 36;

2. La combinación según la reivindicación 1, donde dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado.
3. La combinación según las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 66 y donde dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 62 y 64.
4. La combinación de las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 72 y donde dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 68 y 70.
5. 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 dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), y donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado que comprende al menos una cadena pesada y a menos una cadena ligera, dicha cadena pesada comprende tres CDRs secuenciales, que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 13, 15 y posiciones 50 a 66 de SEQ ID NOS 66, y donde dicha cadena ligera comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
6. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente la CD38 y al menos citarabina, donde dicho anticuerpo consiste de:
 - una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; y
 - una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66.