Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-65641- -9	**FECHA**: 2014-07-03 12:24:31
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	**EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	**FOLIOS**: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 11-65641- -9
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 7928
Folios: 9

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				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°11–065641–00000–0000	Mayo 27 de 2011
Reivindicaciones	Radicado N°11–065641–00000–0000	Mayo 27 de 2011
	Radicado N°11–065641–00008–0000	Octubre 23 de 2013
Dibujos	Radicado N°11–065641–00000–0000	Mayo 27 de 2011
Secuencias	Radicado N°11–065641–00000–0000	Mayo 27 de 2011
Oposición	Radicado N°11–065641–00003–0000	Procaps S.A. Agosto 15 de 2012
Respuesta del solicitante	Radicado N°11–065641–00006–0000	Febrero 21 de 2013
	Radicado N°11–065641–00008–0000	Octubre 23 de 2013
Prioridad:	EP 08291118.1	Noviembre 28 de 2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta 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.

Se realizará el estudio de las reivindicaciones 1 a 6 presentes en el Radicado N°11–065408–00008–0000, porque esta cantidad de reivindicaciones se incluyen dentro de la tarifa de presentación.

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 obtención de composiciones alternativas para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de una combinación integrada por un anticuerpo anti CD38 y citarabina , para el tratamiento del cáncer.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/00; A61K39/00; A61P35/00.

4. De la Solicitud de la Patente

Título

El título de la solicitud se considera muy general, dado que al mencionar "combinaciones que contienen anticuerpos que reconocen CD38", se incluyen muchas combinaciones que pueden contener muchos anticuerpos anti CD38 que no están descritos en el objeto de la solicitud. Se observa que en el capítulo descriptivo, la combinación totalmente sustentada corresponde a aquella que contiene citarabina y el anticuerpo humanizado hu38SB19 como anti CD38. Se solicita modificar el título de la solicitud de acuerdo con las observaciones requeridas, omitiendo del mismo las expresiones que indican el uso de las combinaciones de la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 no es clara ni concisa, porque el anticuerpo no se encuentra reclamado de manera completa ni suficiente. Un anticuerpo susceptible de Patentabilidad debe estar conformado por las secuencias que integran los dominios variables y constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera, así como debe definir la región Fc. Además, al mencionar "un anticuerpo que reconoce específicamente CD38", se incluyen muchos anticuerpos anti CD38 que no están sustentados en el objeto de la solicitud. Se solicita definir las características técnicas de dicho anticuerpo, teniendo en cuenta que se debe eliminar las expresiones relativas al uso, como por ejemplo "donde dicho anticuerpo puede destruir una célula CD38 por apoptosis, citotoxicidad mediada por anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento". También se solicita eliminar la expresión "al menos" debido a que se considera un término impreciso, por cuanto no permite diferencia la invención del estado de la técnica. Adicionalmente, al mencionar "una combinación", no hace referencia a una

composición o a un kit de partes, para lo cual se solicita realizar la respectiva claridad.

Para las reivindicaciones 3, 4 y 6 se solicita realizar los mismos requerimientos solicitados para el objeto de la reivindicación 1.

La reivindicación 5 no es clara, porque se menciona una composición farmacéutica, la cual no se encuentra debidamente sustentada dentro del memorial descriptivo. Se solicita realizar las aclaraciones necesarias.

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no divulga el objeto de la solicitud de manera completa ni suficiente, porque al mencionar una combinación, no hace referencia si corresponde a una composición (vincristina y anticuerpo anti CD38 dentro de una misma forma farmacéutica) o a un kit de partes (vincristina y anticuerpo anti CD38 en diferentes formas farmacéuticas pero dentro de un mismo sistema de entrega de fármaco). El objeto de la descripción se refiere a la administración simultanea por separado de citarabina (en un vehículo conformado por etanol 3%, Tween 80 1% y agua 96%) y del anticuerpo anti CD38 (en NaCl al 0.9% y un buffer de fosfato libre de Ca y Mg). Adicionalmente, solamente se mencionan las combinaciones que contienen el anticuerpo hu38SB19.

Se requiere al solicitante hacer las correcciones necesarias.

Se solicita adjuntar las secuencias correspondientes desde la SEQ ID N° 25 hasta la secuencia SEQ ID N° 31.

5. Unidad de Invención (Art 25 D. 486)

La presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque se han identificado 8 Grupos Inventivos diferentes, que no conservan un concepto común inventivo y son los siguientes:

• Grupo Inventivo I: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 1, 2, 3 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 4, 5, 6 ó un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 7, 8, 9 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 10, 11, 12; de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2.

• Grupo Inventivo II: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 7, 8, 9 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 10, 11, 12; de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2.

• Grupo Inventivo III: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 13, 15 y los

aminoácidos 50 – 66 de la SEQ ID N°66; y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 16, 17, 18; de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 5.

• Grupo Inventivo IV: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 19, 20, 21 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 22, 23, 24; de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2.

• Grupo Inventivo V: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 25, 26, 27 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 28, 29, 30; de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2.

• Grupo Inventivo VI: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 31, 32, 33 y contiene una cadena ligera que comprende 3 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 34, 35, 36; de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2.

• Grupo Inventivo VII: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 1 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 66 y contiene una cadena ligera que comprende 2 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 62, 64; de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 y 6.

• Grupo Inventivo VIII: Combinación entre citarabina con un anticuerpo anti CD38 que contiene una cadena pesada que comprende 1 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 72 y contiene una cadena ligera que comprende 2 CDR que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID N° 68, 70; de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 4.

En el Oficio 13444 con fecha de fijación en lista del 30 de julio de 2013 se realizó un requerimiento por falta de Unidad de Invención, para lo cual, como respuesta el solicitante afirma que el concepto inventivo común consiste en que los anticuerpos anti CD38 son capaces de ejercer una actividad antitumoral. Se aclara que las diversas secuencias peptidicas de los CDRs para las cadenas pesadas y ligeras difieren notablemente desde el punto de vista estructural para cada uno de los anticuerpos mencionados, lo cual se considera como un criterio para la objeción por falta de Unidad de Invención. Adicionalmente, el memorial descriptivo muestra el desarrollo de la invención a una combinación que contiene vincristina y el anticuerpo antiCD38 hu38SB19 (perteneciente al Grupo Inventivo III), de tal manera que contrario a lo afirmado por el solicitante, la solicitud no hace evidente la actividad de los anticuerpos de los Grupos Inventivos restantes.

En consecuencia, se solicita presentar las respectivas Solicitudes Divisionales para cada uno de los Grupos Inventivos relacionados o se solicita limitar el objeto de la solicitud a un solo Grupo Inventivo, de tal manera que sean eliminados de la solicitud en estudio los demás Grupos Inventivos.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentos de Procaps S.A.

La presente solicitud pretende obtener beneficio patentario para una combinación que contiene anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 y citarabina, donde estos anticuerpos se definen mediante las secuencias de una o más regiones del complemento de la cadena pesada y de la cadena liviana.

La sociedad opositora considera que el objeto de la solicitud en estudio ha sido anticipado en la publicación WO2006/099875, publicado el 28 de septiembre de 2006 (de ahora en adelante será referido como el documento D1).

La sociedad opositora considera que la presente solicitud carece de Novedad, porque el documento D1 se refiere a anticuerpos monoclonales que se unen a CD38 humano y las composiciones farmacéuticas que los contienen. La reivindicación 1 describe un anticuerpo CD38 para preparar una composición farmacéutica para ser administrada con al menos un agente quimioterapéutico seleccionado de citarabina, melfalan, ciclofosfamida y vincristina (Pág. 176), para el tratamiento de patologías neoplásicas.

Respuesta del solicitante

Con respecto a la oposición presentada por la sociedad Procaps S.A., la sociedad Sanofi afirma que el objeto de la solicitud en estudio es nueva y que el contenido del documento WO2006/099875 (documento D1) no anticipa el objeto de la solicitud, porque el estado de la técnica no revela todas las características técnicas esenciales descritas en la solicitud, de acuerdo a lo establecido en el Manual Andino de Patentes, dado que a pesar de mencionar anticuerpos anti CD38 y la eventual administración con otros agentes quimioterapéuticos, el documento D1 no divulga ninguna interacción entre estos agentes que contribuyen a la obtención de un efecto técnico. Adicionalmente, el documento D1 no divulga ningún anticuerpo tal como se ha mencionado dentro de la presente solicitud, por lo que se considera que este documento no es relevante para anticipar el objeto de la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Después de revisar los documentos y argumentos de la sociedad opositora Procaps S.A. y la respectiva respuesta a dicha oposición por parte de la sociedad solicitante Sanofi, esta Oficina establece que es cierto que el documento WO2006/099875 no anticipa el objeto de la solicitud en estudio, porque a pesar de que el estado de la técnica menciona combinaciones que contienen un anticuerpo que actúa sobre CD38 y otro agente anticancerígeno, las secuencias de las regiones de complemento (CRDs) descritos en la solicitud son distintas a las secuencias las regiones de complemento (CDRs) de los anticuerpos divulgados en el documento WO2006/099875, lo cual evidentemente establece que la solicitud es nueva con respecto al estado de la técnica presentado en la oposición. Sin embargo, se considera que el estado de la técnica sugiere composiciones que contienen un anticuerpo anti CD38 y un agente anticancerígeno adicional, con el objetivo de incrementar la eficacia para el tratamiento del cáncer. De tal manera que el documento WO2006/099875 no afecta la novedad de la presente solicitud,

pero si afecta el nivel inventivo de la misma, por lo que esta Oficina declara fundada la oposición presentada por la sociedad Procaps S.A.

Por lo tanto, el documento presentado en la oposición, desvirtúa el Nivel Inventivo del objeto de la presente solicitud, por lo cual será considerado en el Examen de Patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de solicitud de prioridad: Noviembre 28 de 2008.
Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipa el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D4	EP1914242	"Novel anti – CD38 antibodies for the treatment of the cancer"	23/Abril/2008
D5	WO2006/099875	"Antibodies against CD38 for treatment of multiple myeloma"	28/Septiembre/2006

El documento D4[1] divulga anticuerpos anti CD38+ por inducción de apoptosis, solo o en combinación con otros agentes citotóxicos (Pág. 3, párr. [0010], [0016]).

El documento D5[2] divulga anticuerpos anti CD38, útiles en el tratamiento del mieloma múltiple (Pág. 1, ln. 3 y 4).

8. Examen de Patentabilidad.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

Para el Grupo Inventivo III

La reivindicación 1 divulga "*Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti CD38+ y citarabina, donde dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en donde: (iii) la cadena pesada comprende tres CDR que contiene secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 13, 15 y posiciones 50 a 66 de la SEQ ID N° 66 y donde la cadena ligera comprende tres CDR que contienen las secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 16, 17 y 18*" (Pág. 12 del Radicado N°11–065641–00008–0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D4	D5
Combinación	Combinación o conjugado (Pág. 4, párr. [0024]; pág. 29, párr. [0215], [0216])	Composición farmacéutica (Pág. 176, ln. 11 – 13)
Contiene el anticuerpo anti CD38+ compuesto por una	Contiene el anticuerpo quimérico 38SB19 como anti CD38+ que	Contiene un anticuerpo anti CD38 que comprende una cadena

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1914242A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080423&DB=&locale=en_EP
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006099875A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060928&DB=EPODOC&locale=en_EP

cadena pesada y una cadena ligera; en donde la cadena pesada comprende tres CDR que contiene secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 13, 15 y posiciones 50 a 66 de la SEQ ID N° 66 y donde la cadena ligera comprende tres CDR que contienen las secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 16, 17 y 18	comprende una cadena pesada y una cadena ligera; en donde la cadena pesada comprende tres CDR que contiene secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 13, 14,15 y donde la cadena ligera comprende tres CDR que contienen las secuencias de aminoácidos por SEQ ID N° 16, 17 y 18 (Pág. 3, párr. [0014]; pág. 4, párr. [0024]; pág. 7, párr. [0079]; pág. 41 y 42, SEQ ID N° 13 – 18)	pesada y una cadena liviana, cada una de estas definida por tres CDR (Pág. 3, ln. 14 – 33; pág. 4 – pág. 6, ln. 1 – 14)
Contiene citarabina	Contiene un agente citotóxico (Pág. 26, párr. [0193])	Contiene un agente quimioterapéutico como citarabina (Pág. 176, ln. 14 – 15)

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la combinación de la presente solicitud de acuerdo con la reivindicación 1, porque se divulga combinaciones o conjugados que contiene un anticuerpo quimérico anti CD38+ (38SB19) y otro agente anticancerígeno que puede ser un agente citotóxico, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (D4: ((Pág. 3, párr. [0014]; pág. 4, párr. [0024]; pág. 7, párr. [0079]; pág. 26, párr. [0193]; pág. 29, párr. [0215], [0216]); pág. 41 y 42, SEQ ID N° 13 – 18).

La diferencia entre la combinación descrita en la solicitud con respecto a la combinación mencionada en el documento D4, radica en que la combinación de la solicitud contiene el anticuerpo anti CD38+ y citarabina, mientras que la combinación del documento D4 contiene un anticuerpo anti CD38+ y otro agente anticancerígeno, preferiblemente como conjugado.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o superior a la combinación descrita en la solicitud, con respecto a la combinación del documento D4, porque se considera como un objetivo común e implícito que una combinación entre dos compuestos activos con diferente diana terapéutica incremente la actividad terapéutica en comparación con la actividad generada mediante cada compuesto por separado. La sociedad solicitante menciona que la combinación anticuerpo CD38 – citarabina tiene un efecto sinérgico sorprendente por incrementar la tasa de supervivencia; sin embargo, al observar los resultados obtenidos en la solicitud, esta Oficina analiza los siguientes:
La solicitud en estudio menciona una combinación no definida ni limitativa para una composición (dos o más principios activos dentro de una misma forma farmacéutica) o un kit de partes (dos o más principios activos contenidos en dos unidades diferentes, pero que hacen parte de un mismo sistema de entrega), sino que se limita a la administración simultanea del anticuerpo anti CD38 y de citarabina en dos vehículos completamente diferentes uno del otro, lo que se puede interpretar como un método de tratamiento.
Los resultados obtenidos para la actividad de la combinación presentada se expresa mediante el logaritmo decimal de la destrucción celular (ver pág. 17, ln. 17). Al desarrollar la invención, dentro de la Tabla I (Pág. 21) se consigna que al emplear solamente el anticuerpo hu38SB19 (40mg/kg), el $\log_{10}$ es 0.5; al emplear solo citarabina (22.3mg/kg) el $\log_{10}$ es 2.0; pero al emplear la combinación [hu38SB19 (40mg/kg) + citarabina (22.3mg/kg)] el $\log_{10}$ es 2.7.
De acuerdo a estos resultados, al sumar el logaritmo decimal obtenido para cada agente anticancerígeno en forma individual ($\log_{10}$ hu38SB19 + $\log_{10}$ citarabina) el resultado es 2.5, valor que no se considera diferente al obtenido por la combinación (log10 [hu38SB19 + vincristina]) cuyo resultado es 2.7.
Por lo tanto, al no existir una diferencia notoria entre los resultados obtenidos se puede concluir que el efecto técnico sorprendente que reclama la solicitud en

estudio constituye un sinergismo por sumación, la cual es esperada o predicha cuando se combinan dos compuestos activos diferentes y por lo tanto, no se considera ventajosa la combinación con respecto a la actividad por separado de cada uno de los componentes.

El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar la combinación propuesta en el documento D4 para obtener una combinación alternativa para el tratamiento de enfermedades neoplásicas?

El documento D5 divulga la posibilidad de obtener composiciones farmacéuticas que contienen un anticuerpo anti CD38 y un agente quimioterapéutico, que puede ser citarabina (Pág. 176, ln. 11 – 17).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos mencionados en los documentos D4 y D5, sin ningún esfuerzo, modificaría las combinaciones descritas en el documento D4, utilizando el anti CD38 (38SB19) descrito en el documento D4, desarrollando las composiciones farmacéuticas en conjunto con citarabina de acuerdo a lo sugerido en el documento D5, teniendo en cuenta que esta persona normalmente versada en la materia espera el incremento de la actividad terapéutica al emplear dos agentes anticancerígenos de diferentes mecanismos de acción y de diferentes dianas farmacológicas, para obtener la combinación propuesta en esta solicitud, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo con los documentos D4 y D5, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 y 5, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características técnicas adicionales que confieran nivel inventivo a la combinación de la reivindicación 1, Por lo tanto, estas reivindicaciones, también carecen de Nivel Inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones	Requisitos que afecta
D4	EP1914242	1, 2 y 5	Nivel Inventivo
D5	WO2006/099875	1, 2 y 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 del día siguiente 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 2014-07-08

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon