



No. 11-065644- -00016-0000

Fecha: 2015-01-19 16:56:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 11.065.644
Asunto : Registro de Patente: "COMBINACIONES
ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y
MELFALÁN"
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 27 de Mayo de 2011

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **SANOFI** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **72878** del 01 de Diciembre de 2014, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALÁN**" a favor de **SANOFI**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **72878** del 01 de Diciembre de 2014, con fecha de publicación listado del 09 de Diciembre de 2014, fecha de vencimiento del 09 de Enero de 2015, y fecha del término legal 19 de Enero de 2015.

"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

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

- 3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:
- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALÁN”**.
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 “Después del análisis argumentos de cada una de las partes, este Despacho establece que el documento WO2006/099875 no objeta la novedad de la solicitud, porque los anticuerpos anti CD38 mencionados en la solicitud y que se encuentran en combinación con otro agente anticancerígeno, poseen regiones de complemento (CRDs) diferentes a las regiones de complemento (CDRs) de los anticuerpos divulgados en el documento WO2006/099875. Sin embargo, este documento 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 si afecta el nivel inventivo de la solicitud De acuerdo con lo expuesto, frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza.”
- 3.2.2 “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 melfalán, mientras que la combinación del documento D4 contiene un anticuerpo anti CD38+ y otro agente anticancerígeno, preferiblemente como conjugado.”
- 3.2.3 “Esta diferencia 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 por cada uno de los compuestos actuando de manera individual.”

- 3.2.4 “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?”.
- 3.2.5 “El documento D5 divulga la posibilidad de obtener composiciones farmacéuticas que contienen un anticuerpo anti CD38 y un agente quimioterapéutico, que puede ser melfalán (Pág. 176, ln. 11 – 15).”
- 3.2.6 “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 anticuerpo anti CD38 (38SB19) descrito en el documento D4, desarrollando las composiciones farmacéuticas en conjunto con melfalán 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.”
- 3.2.7 “En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo con los documentos D4 y D5, carece de Nivel Inventivo.”
- 3.2.8 “Las reivindicación 2, dependiente de la reivindicación 1, no divulga características técnicas adicionales que confieran nivel inventivo a la combinación de la reivindicación 1, Por lo tanto, esta reivindicación carece de nivel inventivo.”
- 3.2.9 “La solicitante afirma que el objeto de la solicitud si se refiere a un kit de partes que comprende el anticuerpo hu38SB19 en combinación con melfalán, porque de acuerdo a los ejemplos descritos, el anticuerpo hu38SB19 se formula en un buffer fosfato (sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}) a pH 7.4 y el melfalán se formula separadamente en una solución que contiene etanol 5%, polisorbato 80 5% y 90% de NaCl 0.9%, pero ambas soluciones se administran simultáneamente, configurándose así un kit de partes con dos unidades funcionales. Este Despacho aclara que un kit de partes consiste en una combinación que se integra por dos o más composiciones físicamente separadas, pero que deben conformar una misma unidad funcional mediante un único sistema de entrega farmacéutico; en el caso del kit de partes mencionado por la solicitante, de acuerdo con el memorial descriptivo (ver pág. 20 y 21), solo se refiere a la preparación de las composiciones individuales y que estas se administran los días 16, 19, 22 y 25 posteriores a la implantación del tumor en ratones. En ningún momento se hace referencia a la administración simultanea ni mucho menos se refiere a que las composiciones se administran mediante la misma vía mediante el empleo de algún dispositivo que permita la

convergencia de las dos composiciones, por lo que el solicitante asume de manera errónea que el solo hecho de mencionar que las dos composiciones se administren el mismo día, sea implícitamente relacionado a que se administren al mismo tiempo y bajo la misma vía de administración. Además, un kit de partes debe estar completamente definido por las composiciones que le integran, las cantidades y/o proporciones de los principios activos y de los excipientes que conforman cada composición individual y la presencia de algún dispositivo que permita conformar una misma unidad funcional, para que no se relacione con una simple agregación de elementos. En el caso de las reivindicaciones estudiadas no se mencionan estas características, por lo que el objeto de la solicitud no se encuentra correctamente definido como un kit de partes y no se puede diferenciar de un método de tratamiento.”

3.2.10 “La solicitante afirma que el kit de partes de la solicitud tiene altura inventiva, porque el estado de la técnica más cercano que es el documento D4 menciona un inmunoconjugado donde el anticuerpo se encuentra unido a un compuesto citotóxico, mientras que el objeto de la solicitud reclamado corresponde a un kit de partes, donde las composiciones que lo conforman están separadas físicamente entre sí. Este Despacho aclara que el documento D4 si menciona la obtención de un kit de partes que contiene un anticuerpo anti CD38 que tiene la misma estructura del anticuerpo de la solicitud y otro agente citotóxico, además, el kit mencionado por el documento D4 incluye los componentes necesarios para obtener las respectivas composiciones tales como agentes liofilizados y diluentes para la administración del mismo (Pág. 4, párr. [0024]), por lo que se establece que la diferencia entre el kit de la solicitud con respecto al kit divulgado en el documento D4 es la presencia de melfalán como agente citotóxico adicional. Sin embargo, el documento D5 divulga una composición que contiene un anticuerpo anti CD38 y melfalán, de tal manera que la persona normalmente versada en la materia que conoce los conceptos divulgados en los documentos D4 y D5, puede obtener un kit de partes mencionado en el documento D4, incluyendo melfalán de acuerdo a lo sugerido en el documento D5, obteniendo el objeto propuesto en la solicitud de manera evidente, de forma que la solicitud resulta obvia y sin altura inventiva.”

3.2.11 “La solicitante argumenta que el kit de partes propuesto en la solicitud proporciona un efecto sinérgico sorprendente sobre la muerte celular de mieloma múltiple LP1, incrementando el logaritmo de células muertas, retrasando el tiempo de crecimiento de las células neoplásicas y generando un aumento dramático en la eficacia del tratamiento, de acuerdo a lo expuesto en la Tabla II. Este Despacho

aclara que un efecto sinérgico siempre será el esperado cuando se asocian dos o más compuestos activos con un mismo objetivo farmacológico, con diferentes mecanismos de acción, con el fin de optimizar un efecto terapéutico aumentado a las mismas dosis empleadas como compuestos individuales e incluso a dosis menores. Al observar los resultados obtenidos en la tabla I donde las células en prueba son de mieloma múltiple RPMI 8226, se demostró que el logaritmo de muerte celular de la combinación hu38SB19 – melfalán es menor a la suma de los logaritmos de muerte celular de los compuestos activos actuando de manera individual, por lo que el sinergismo reclamado por la solicitante no se considera del todo cierto.”

- 3.2.12 “Con respecto al desarrollo experimental para las células de mieloma múltiple LP1 donde se asevera un sinergismo incrementado, dicho efecto no se puede considerar totalmente cierto porque este sinergismo debería ocurrir en todas las concentraciones probadas en las concentraciones donde estos principios activos tienen actividad, según lo divulgan las tablas I y II. No obstante, al comparar los resultados de las tablas I y II con respecto al logaritmo de muerte celular, se observa que los valores para mieloma múltiple LP1 son menores a los obtenidos para mieloma múltiple RPMI 8226 (donde se comprobó la no existencia del sinergismo reclamado). Dicho efecto sinérgico sobre mieloma múltiple LP1 solo sucede a una concentración determinada de hu38SB19 y a una concentración determinada de melfalán, pero la solicitud hace referencia a cualquier concentración, por lo cual el efecto técnico no es atribuible a cualquier kit desarrollado que contenga el anticuerpo hu38SB19 y melfalán a cualquier concentración como lo reclama el solicitante.”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **72878** del 01 de Diciembre de 2014.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALÁN”** a favor de **SANOFI**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:.

5.1 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 2 reivindicaciones. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio al momento de resolver el presente recurso.

5.2 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

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”.

Consecuentemente, 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.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

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 decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

5.2.1 Kit de Partes

De acuerdo con el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, en la página 148 de la sección 2.15.2 se señala lo siguiente:

“El examinador podrá considerar que existe una invención por combinación cuando la reivindicación se encabece en la forma de un kit-de-partes, aun cuando

los elementos combinados no se encuentren físicamente enlazados por un único sistema de entrega farmacéutico y será suficiente que se derive un efecto sinérgico o inesperado producto de la interacción de las preparaciones como una única unidad funcional o combinación verdadera, por lo que evaluará el efecto producido al momento de la aplicación de los compuestos activos, sin que por ello se pueda llegar a concluir que se trata de un método de tratamiento terapéutico."

Como consecuencia de lo anterior, mi representada sustenta su desacuerdo con las objeciones hechas por el examinador ya que los elementos combinados de kit de partes no requieren estar conectados físicamente por un sistema de entrega farmacéutica para constituir una invención de combinación. Sin embargo, contrariamente a lo alegado por el examinador, la presente solicitud divulga que "los constituyentes de los cuales la combinación está compuesta pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, por separado, o espaciados a lo largo de un período de tiempo..." (Página 8, líneas 5 a 19 y página 9, líneas 10 a 12 de la solicitud PCT). Por tanto, las combinaciones se refieren a las combinaciones que permiten una administración separada y simultánea (página 8, líneas 23-24). Además, se especifica en los ejemplos que el "melfalán se administra simultáneamente por vía intravenosa a hu38SB19 en los días 16, 19, 22 y 25 después de la implantación del tumor" (página 10, líneas 15 a 16 de la solicitud PCT) ejemplificando así una administración simultánea a través de la misma vía de administración.

Por lo tanto, de acuerdo con las guías de examinación, un kit de partes no requiere ser conectado físicamente por un único sistema de administración farmacéutica ni ser administrado a través de la misma vía de administración para constituir una combinación de la invención. Además, contrariamente las objeciones hechas por el examinador, la presente solicitud de patente describe en la descripción tal como fue originalmente presentada y en los ejemplos una administración simultánea de los compuestos activos, en particular mediante la administración intravenosa.

El examinador considera, además, que el objeto de las reivindicaciones deberá ser definido por las cantidades o proporciones de los principios activos. El "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho proporciona ejemplos de reivindicaciones en forma de un kit de partes con un efecto sinérgico demostrado (Página 152 de la sección 2.15.4.2 de la guía de examinación):

- De acuerdo a uno de estos ejemplos, la reivindicación 1 se refiere a "un kit de partes farmacéutico que comprende (a) un medicamento anticáncer tal como docetaxel (b) un agente bioactivo obtenido a partir de Basidiomycete en forma sólida, líquida."
- De acuerdo con las guías de la página 153, último párrafo de la sección 2.15.4.2 "la combinación reivindicada no es una simple agregación de agentes conocidos sino una invención por combinación encabezada en la forma de kit-de-partes con la sorprendente propiedad de lograr efectos anticancerígenos mejorados."

Por lo tanto, en los ejemplos presentados en las guías de examinación, el formato de un kit de partes se reconoce incluso en ausencia de cualquier especificación de las cantidades o proporciones de los compuestos individuales. La dosis de los compuestos individuales y por lo tanto sus proporciones dependen de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del polipéptido específico empleado, la duración del tratamiento, fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el polipéptido específico empleado y factores bien conocidos en las técnicas médicas. Así, mi representada sostiene que estas objeciones no resultan de recibo en el presente caso y por lo tanto, se deben tener por superadas.

Ahora bien, las reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas para especificar que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán son preparaciones separadas para la administración simultánea en el que la cantidad de rangos de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 160 mg / kg y en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 90% del peso de la combinación. Así, las reivindicaciones modificadas 1 y 2 especifican la cantidad del anticuerpo anti-CD38 y su proporción en la combinación, superando así las objeciones hechas por el Examinador.

5.2.2 Efecto Sinérgico

Mi representada respetuosamente desea poner de presente que en el memorial de respuesta a la acción oficial No. 7927 radicado ante su Despacho el 30 de septiembre de 2014, se puso de presente que "una combinación de dos compuestos activos con diferentes dianas terapéuticas aumenta la actividad terapéutica en comparación con la actividad generada por cada compuesto por separado." Por lo tanto, mi representada desea resaltar que los argumentos presentados anteriormente no fueron tomados en

cuenta y por lo tanto, las objeciones del examinador no fueron realizadas con base en un estudio exhaustivo del nivel inventivo de la presente invención teniendo en cuenta los argumentos que presentó mi representada en respuesta de la anterior acción oficial sobre los cuales solicitamos que se refiere de forma expresa. En efecto, se pone de presente que las conclusiones en relación con la falta del nivel inventivo de la presente invención van en contra vía a los criterios bajo los cuales el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho reconoce el nivel inventivo toda vez que de acuerdo con los lineamientos de dicho instructivo (página 148 en la sección 2.15.2) para un kit de partes, la presencia de un efecto sinérgico es suficiente para tener nivel inventivo. Es necesario aclarar que un efecto sinérgico se refiere a un efecto técnico que es mayor que la suma de los efectos individuales.

Las objeciones hechas por el examinador se basan en la suposición de que es posible conocer todos los efectos mecánicos de un fármaco y predecir la interacción de tales efectos y sus resultados. Por lo tanto, mi representada sostiene que este no es el caso. Aunque se sabe que dos compuestos tienen diferentes mecanismos terapéuticos y diferentes dianas terapéuticas que no interfieren entre sí (que es de hecho imposible saber con certeza, debido a la complejidad mecánica de drogas), esto sólo podría sugerir efectos aditivos mas no puede predecir la sinergia.

Según la guía de examen de patentabilidad, la sinergia es un efecto mejorado que es superior a la suma de los efectos de los compuestos individuales por lo que va más allá del "aumento del efecto generado en comparación con la actividad generada por cada compuesto por separado" referido por el examinador. Un efecto sinérgico no es predecible sobre la base de los efectos individuales observados para los compuestos individuales, incluso aquellos que actúan por diferentes mecanismos. De hecho, el mecanismo por el cual dos o más agentes actúan juntos para lograr un efecto sinérgico en la mayoría de los casos es totalmente desconocido. Por otra parte, muchas publicaciones se han publicado en los últimos años investigando si existe sinergia entre los diferentes tipos de compuestos. Si la sinergia fuera obvia como sugiere el examinador, todos estos resultados de la investigación serían inútiles, ya que los investigadores podrían simplemente haber predicho que la combinación de los compuestos son sinérgicos.

Por lo tanto, la persona experta en la técnica entiende que algunas combinaciones convencionales de medicamentos podrían dar lugar a una ligera mejora cuando los mecanismos de acción son diferentes, pero hay muy pocas combinaciones que pueden

lograr un efecto sinérgico, es decir, un efecto que es superior a una ligera mejora o un efecto aditivo. Un efecto sinérgico conseguido por una cierta combinación de este modo se puede considerar como un cambio cuantitativo que no se puede esperar por la persona experta en la técnica. Por lo tanto, el efecto sinérgico conseguido por la presente invención no es predecible. Además, el documento D4 no da a conocer una combinación con melfalán y D5 no da a conocer la fabricación real de un conjugado o composición que comprende un anticuerpo anti-CD38 y melfalán. Ambos documentos no son más que parte de una lista "repetitiva" de conjugados o composiciones potenciales. Por lo tanto, no se ha demostrado eficacia para cualquier conjugado o composición de D4 o D5.

Por los argumentos presentados anteriormente, el efecto sinérgico demostrado es sorprendente e impredecible en vista de D4 y D5, porque ni D4 ni D5 describe o sugiere un efecto sinérgico, y además porque el efecto no se puede predecir a partir del mecanismo de acción de los dos agentes solos.

De acuerdo con el examinador, el efecto sinérgico mejorado en LP1 no es totalmente cierto, ya que el efecto sinérgico debería ocurrir en todas las concentraciones ensayadas en el que los principios tienen actividad. El examinador considera que esto no es el caso de la presente invención haciendo referencia a la tabla I y II de los ejemplos. Mi representada manifiesta su desacuerdo con la interpretación de los resultados. Veamos:

Los inventores demostraron por primera vez un efecto sinérgico entre anti-CD38 y melfalán, como puede verse en la Tabla II y como se explica en detalle en la respuesta a la única acción oficial de fondo emitida en este asunto y radicada ante su Despacho el 30 de septiembre de 2014. Este efecto sinérgico no es ambiguo: la combinación de anti-CD38 y melfalán dio lugar a un retraso en el crecimiento del tumor LP1 de más del doble frente a la actividad observada con melfalán, mientras que anti-CD38 solo fue inactivo en la condición probada. El resultado es aún más sorprendente en vista de la falta de actividad observada para hu38SB19 en las condiciones ensayadas. El hecho de que un menor efecto se observara en células RPMI-8226 en las condiciones experimentales específicas ensayadas no niega el hecho de que un efecto sinérgico claro y estadísticamente significativo se obtuvo en la línea celular LP1. Los resultados obtenidos en LP1 proporcionan evidencia importante que la combinación reivindicada de fármacos puede tener un efecto terapéutico sinérgico en los seres humanos. El experto en la materia aceptaría que estos resultados proporcionan una prueba de principio y una demostración de que el anti-CD38 y melfalán pueden actuar sinérgicamente. Sin

embargo, el efecto sinérgico puede manifestarse bajo diferentes condiciones y pueden no ser manifestadas en todas las condiciones.

Con los argumentos presentados anteriormente, la presente invención demuestra un efecto sinérgico innegable en el ratón LP1 mieloma humano múltiple, el cual es un indicio de patentabilidad y por lo tanto, se debe reconocer la altura inventiva de la presente invención.

5.2.3 Estado de la técnica

El examinador afirma que D4 da a conocer en la página 4, párrafo [0024] un kit de partes que comprende los compuestos individuales en una forma físicamente separada. Debido a lo anterior, el Examinador concluye que la única diferencia es el agente citotóxico melfalán que, según él, sería evidente a la vista de D5. Mi representada argumenta que esta afirmación no está bien fundada por las siguientes razones:

- Como lo reconoce el Examinador, D4 describe además "un kit que comprende un anticuerpo anti-CD38 o un agente anticuerpo-citotóxico conjugado anti-CD38 e instrucciones de uso" en el párrafo [0024]. En consecuencia, el documento describe un kit que comprende un anti- anticuerpo CD38. Sin embargo, el agente citotóxico sólo se menciona en el contexto del conjugado anticuerpo-agente citotóxico CD38. Por tanto, D4 no describe un kit de partes de acuerdo con la presente invención en la que el agente citotóxico y el anticuerpo están presentes en formas físicamente separadas.

De este modo, mi representada sostiene los argumentos anteriores según el cual la presente invención es de carácter inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos citados D4 y D5. Estos argumentos pueden resumirse como:

- Como se explica en respuesta a las notificaciones anteriores, D4 describe un anticuerpo que tiene las CDRs citados y que es capaz de matar una célula CD38* por apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Sin embargo, el documento se refiere a inmunoconjugados y el mecanismo de acción descrito es específico a un conjugado.
- Más precisamente, D4 describe el uso del anticuerpo anti-CD38 exclusivamente en el contexto de los conjugados que comprenden un agente citotóxico y un agente de unión a CD38 (ej. Anticuerpo) que se dirige el fármaco al tumor. (Ver D4, párrafos [0127] - [0130]).

- En vista de lo anterior, el experto en la técnica se enseña que el anticuerpo anti-CD38 descrito en D4 funciona como principio activo como parte de un inmunoconjugado. Se enseña además, que el agente citotóxico entra en la célula en forma de inmunoconjugado debido a que el anticuerpo CD38 que desencadena la internalización del conjugado anticuerpo-fármaco. Como es conocido por el experto en la materia, este mecanismo de acción no puede participar cuando ambos compuestos están presentes en una forma físicamente separada.

La reivindicación modificada 1 se refiere a una combinación farmacéutica en la que dicha combinación farmacéutica es un kit de partes que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán, en donde la combinación farmacéutica comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos melfalán, en el que el anticuerpo comprende las CDRs recitadas . El anticuerpo de la invención se define así por las CDRs del anticuerpo hu38SB19 que se une a CD38 y en el que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán son preparaciones separadas para la administración simultánea, y en el que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 160 mg / kg y en el que la cantidad de anti-CD38 anticuerpos representa 10% a 90% del peso de la combinación.

Un kit de partes que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán se refiere a dos unidades funcionales: una primera unidad que comprende el anticuerpo hu38SB19 que reconoce CD38 y una segunda unidad funcional que comprende melfalán. El anticuerpo anti-CD38 y melfalán están presentes en una forma físicamente separada y por lo tanto excluyen inmunoconjugados descritos por D4.

En vista de lo anterior, la diferencia técnica entre la presente invención y D4 es que D4 se refiere a un inmunoconjugado, en el que un anticuerpo anti-CD38 está ligado junto con un compuesto citotóxico, mientras que la presente invención se refiere a un kit de partes que comprende un anti-anticuerpo CD38 y melfalán, en el que los compuestos individuales están físicamente separados.

El efecto técnico asociado con la combinación específica de la invención es el sorprendente efecto sinérgico que se ha demostrado en el ratón LP1 de mieloma múltiple humano. El problema técnico resuelto por la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico mejorado que comprende un anticuerpo anti-CD38 y melfalán.

CAVELIER

A B O G A D O S

Ahora, con respecto al documento D5, este describe proteínas de unión monoclonal anti-CD38, incluyendo anticuerpos y su uso para el tratamiento para el mieloma múltiple. D5 sugiere la administración de proteínas de unión monoclonal anti-CD38 en combinación con un agente quimioterapéutico, que puede ser entre otros, melfalán (página 176, línea 19). Sin embargo, D5 no da a conocer anticuerpos anti-CD38 de acuerdo con la presente invención.

Ni D4 ni D5 sugieren o describen combinar el anticuerpo anti-CD38 que tiene las CDRs recitadas en forma de un kit de partes con melfalán, en el que los compuestos activos están físicamente separados. Por lo tanto, en vista de los documentos D4 y D5 citados, la combinación de la invención no es obvia, porque no hay ninguna descripción según la cual el experto en la técnica estaría incitado a combinar un anticuerpo que tiene los CDRs citados y capaz de matar a una célula CD38 por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con melfalán en forma físicamente separada excluyendo inmunoconjugados.

Contrario a esto, en vista de D4, el experto en la materia habría considerado que los anticuerpos que tienen los CDR citados son sólo para uso como inmunoconjugados y con esto se enseñaría fuera de la presente invención.

En conclusión, no hay descripción de que podría sugerir combinar el anticuerpo específico de la presente invención con melfalán en forma de un kit de partes. Además, la combinación de la reivindicación 1 muestra un efecto sinérgico sorprendente que es desconocido en vista de la técnica citada.

Como se explicó anteriormente en la sección 5.2.2, el hecho de que un menor efecto se observara en células RPMI-8226 en las condiciones experimentales específicas ensayadas, no niega el hecho de que un efecto sinérgico claro y estadísticamente significativo se obtuviera en la línea celular LP1. Los resultados obtenidos en LP1 proporcionan evidencia importante que la combinación reivindicada de fármacos puede tener un efecto terapéutico sinérgico en los seres humanos. La persona experta aceptaría que estos resultados proporcionan una prueba de principio y una demostración de que el anti-CD38 y melfalán pueden actuar sinérgicamente. Es importante señalar que ninguno de los documentos citados da a conocer la fabricación real de un conjugado o composición que comprende un anticuerpo anti-CD38 y melfalán. La descripción de los documentos D4 y D5 no son más que parte de una lista de "repetitiva" de conjugados

CAVELIER

A B O G A D O S

potenciales. Por lo tanto, no se ha demostrado eficacia para el conjugado de D4 o un conjugado o una composición de D5. Ni siquiera hay sugerencia alguna en los documentos D4 o D5 con respecto a cualquier efecto sinérgico entre dichos agentes. En contraste, la presente solicitud demuestra un efecto sinérgico entre anti-CD38 y melfalán en las células LP1. El efecto sinérgico demostrado en la presente solicitud es un efecto técnico inesperado que no podría predecirse a la luz de los documentos citados.

En conclusión, la técnica anterior no describe ni sugiere la combinación del anticuerpo anti-CD38+ que tiene las CDRs recitadas con melfalán en forma de un kit de partes. Además, la técnica anterior no describe ni sugiere que esta combinación podría tener un efecto ventajoso, es decir, un efecto sinérgico en el tratamiento de células expresadas CD38+.

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 D4 y D5 del estado de la técnica citados por el Examinador.

En vista del resultado sorprendente mencionado, y de los numerales 3.5.4 y 2.13.5.3.1 del "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, se puede concluir que la presente solicitud es inventiva sobre los documentos D4 y D5.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones 1 y 2 del nuevo pliego reivindicatorio son inventivas sobre el estado del arte citado.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

En virtud de lo anterior, se considera que las reivindicaciones 1 y 2 son también inventivas, y por lo tanto, se debe conceder también el privilegio de patente a éstas.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

Petición principal:

- 6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **72878** del 01 de Diciembre de 2014, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2 Que se acepte el nuevo pliego reivindicatorio presentado con este escrito, conformado por 2 reivindicaciones.
- 6.3 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALÁN”** a favor de **SANOFI**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

SANOFI

174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

VIII. ANEXOS

- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones por un valor de \$132.000
- Formulario de modificaciones
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4°, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

m/m
COLO-00751-0841-001-9
COLO-00751-0264-006-6
JBN\JBN\ID-276905\WPCL0751
No. M-2015-276905\JBN

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

SANOFI

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	174, avenue de France, 75013 Paris, Francia	París
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 11.065.644

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. 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 además 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.



Modificación al capítulo descriptivo.



Modificación al resumen.



Modificación a los dibujos.

5. Anexos



Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$132.000.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Tarjeta Profesional 23.555

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica, en donde dicha combinación farmacéutica es un kit-de-partes que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalan, en la que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena liviana, en donde dicha cadena pesada comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y en donde dicha cadena ligera comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64, y en el que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán son preparaciones separadas para la administración simultánea, y en el que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 160 mg / kg y en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 90% del peso de la combinación.
2. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalan, en donde dicho anticuerpo consiste de:
 - una cadena liviana que comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; y
 - una cadena pesada que comprende una región variable que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, y en donde el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y melfalán son preparaciones separadas para la administración simultánea, y en donde la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 160 mg / kg y en donde la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 90% del peso de la combinación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 004012

Bogotá D.C., Enero 15 de 2015 - 13:11:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	605709624	15/01/2015	19.797.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065644- 00016-0000

Fecha: 2015-01-19 16:56:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

0010-00751-841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 15 de 2015 - 13:11:26