

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137654- -00005-0000

Fecha: 2014-11-26 17:11:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 519

JA

Referencia : Expediente No. **13.137.654**
Asunto : Registro de patente: **"Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y bortezomib"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 06 de Junio de 2013

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. **10811** notificado por fijación en lista el 2 de Septiembre de 2014.

2. Mediante oficio No. **10811** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la presencia de reivindicaciones referentes a un uso o segundo uso, a la presencia de excepciones de patentabilidad, a la claridad del pliego reivindicatorio, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-7 en vista de los documentos **D1**: WO2010/061357 y **D2**: Walsby et al. 2010.

3. **Respuesta a las objeciones**

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

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

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

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

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

3.2 Excepción a la patentabilidad

Las reivindicaciones 13-15 fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

La reivindicación original 1 y la reivindicación 16 (ahora reivindicación 5), se refiere a un artículo de fabricación que comprende una combinación de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib como se define en la reivindicación 1 y por lo tanto, ahora el nuevo pliego reivindicatorio se refiere a una combinación farmacéutica y a un artículo y ambos corresponden a materia patentable de acuerdo con nuestra legislación vigente.

Teniendo en cuenta lo anterior y que las reivindicaciones 13 a 15 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.3 Usos

Las reivindicaciones 9-12 fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. De tal manera que, la objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.

3.4. Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

La reivindicación Modificada 1 se limita a una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 tiene CDR de secuencia definida. Esta reivindicación ha sido modificada para precisar las CDR del anticuerpo anti-CD38 humanizado 38S819 descrito

en la especificación. Dicha reivindicación define así los anticuerpos en términos de características estructurales en consonancia con la práctica actual de la oficina de patentes de Colombia.

Las reivindicaciones 3, 5 y 6 a 16 fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

La reivindicación 4 (ahora reivindicación 3) ha sido modificada para superar las objeciones del Examinador. Las cadenas pesadas y ligeras comprenden la secuencia de la SEQ ID NOs 66 y 62 o 64 y 72, 68 y 70. Se desprende de la definición de la página 6, líneas 8-22, estas secuencias representan sólo la región variable de las cadenas ligeras y pesadas, y no de larga duración secuencias de cadena pesada y ligera.

La reivindicación 4 ha sido añadida al nuevo pliego reivindicatorio. Dicha reivindicación, se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, donde dicho anticuerpo consiste en una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62 y una cadena pesada que comprende un aminoácido secuencia de la SEQ ID NO: 66.

Con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma, la expresión "al menos" no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio.

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

3.5 Argumentos con respecto a la falta de claridad del Capítulo Descriptivo

La presente invención radica en el efecto técnico ventajoso cuando los anticuerpos anti-CD38 se combinan con bortezomib. Este efecto ventajoso es causado por los diferentes mecanismos de acción de los dos principios activos presentes en la combinación. Los anticuerpos utilizados en la invención son capaces de matar las células CD38⁺ a través de

la unión específica a CD38 por tres actividades diferentes, donde las actividades son la inducción de apoptosis, ADCC y CDC. Los anticuerpos con estas propiedades son los anticuerpos 3gsBa3, 38S818, 385819, 38SB3o, 385,831 que son conocidos en la técnica y descritos en el documento WO2008/047242 como se describe en la especificación en la página 1, líneas 14 a 15 de nuestra solicitud.

La combinación de los diferentes mecanismos de acción del anticuerpo anti-CD38 y bortezomib son responsables del el efecto técnico ventajoso observado. Por tanto, es suficiente para que un anticuerpo sea capaz de inducir apoptosis, ADCC y CDC para obtener el efecto sinérgico deseado cuando dicho anticuerpo se combina con bortezomib (página 1, líneas 14 a 22 y la página 4, líneas 23 a 27 de nuestra solicitud).

Como prueba de principio, la presente solicitud de patente contiene resultados experimentales que se refieren a la combinación del anticuerpo hu38SB19 con bortezomib. Por tanto, las reivindicaciones del nuevo pliego incluyen todas las características que son esenciales para el desempeño de la invención.

Sin embargo, para superar las objeciones del Examinador, se ha limitado al anticuerpo hu38SB19.

Así, se considera que la descripción de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486 y que la objeción formulada por el Examinador se ve superada.

3.6 Argumentos con respecto a la falta de Nivel 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 objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

D1 describe una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos melfalán, en el que dicho anticuerpo es capaz de matar células CD38⁺ por apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). D1 se considera que es la técnica anterior más cercana.

- D2 describe que el inhibidor NF-KB LC-1, que es un derivado de partenolida, es citotóxica en diferentes líneas celulares múltiples de mieloma y células plasmáticas derivadas de pacientes con mieloma múltiple. Además, está descrito que LC-1 tiene un efecto sinérgico cuando se administra junto con melfalán, bortezomib o doxorrubicina. El examinador considera además que la solución presentada por la presente solicitud es obvia a la luz de que D2 da a conocer que los agentes tales como bortezomib, talidomida, y lenalidomida tienen un efecto sinérgico en combinación con otros fármacos. Por lo tanto, siguiendo las guías del “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho en la cual se señala que: *“La combinación podrá considerarse nueva e inventiva si existe un efecto inesperado; por el contrario, si el efecto se reduce a la suma de los efectos de las composiciones A y B no habrá nivel inventivo porque corresponde a la agregación de elementos.”*, es importante resaltar que a fin de demostrar un efecto técnico ventajoso, el efecto de los anticuerpos reivindicados en combinación con bortezomib debe compararse con los efectos del anticuerpo y bortezomib solos. Si el efecto técnico obtenido es mayor que la suma de los efectos de los dos agentes por sí solos un efecto técnico ventajoso (llamado efecto sinérgico) está presente. Esto es lo que se ha hecho en los ejemplos y por lo tanto, se debe reconocer el nivel inventivo de la materia acá reivindicada toda vez que la presencia de un efecto inesperado y mejorado es indicio del nivel inventivo de una invención.
- La Tabla 1 describe que solo el anti-CD38 (hu38SB19) en 5,0 mg / kg / inyección tenía actividad marginal anti-tumor con una muerte de células log₁₀ de 0,5. en ratones implantados con múltiples mieloma NCI-H929 (columna 8). El número de sobrevivientes libres de tumor (TFS) al final del experimento (columna 8) era 2.

- Asimismo, bortezomib sola era inactiva para las dosis de 0,4 y 0,6 mg / kg / inyección en las condiciones ensayadas con una muerte de células $\log_{10}$ de 0,1 y 0,3, respectivamente. No se observó TFS a 0,6 mg / kg / inyección, mientras que se obtuvo un solo TFS con 0,4 mg / kg / inyección. Sólo, la dosis más alta probada de bortezomib (1,0 mg / kg / inyección) fue algo activo con dos TFS al final del experimento.
- En contraste, cuando se combinaron anticuerpos anti-CD38 (hu38SB19) y bortezomib, la combinación era activa incluso a las dosis más bajas. De hecho, cuando anti-CD38 se administró con 5,0 mg / kg / inyección y bortezomib con 0,4 y 0,6 mg / kg / inyección, la muerte de células $\log_{10}$ fue de alrededor de 1 (0,9 y 1,5., Respectivamente) y el efecto fue mayor que la suma de los efectos individuales (0,6 y 0,8 respectivamente).
- Además, para las dosis activas más altas, 6 de 8 TFS se obtuvieron en lugar de 2 para cada uno de los compuestos individuales. En otras palabras, la combinación de anticuerpo anti-CD38 (hu38SB19) a una dosis de 5,0 mg / kg / inyección y bortezomib a una dosis de 1 0,0 mg / kg / inyección obtiene 50% más supervivientes que se obtendría por la suma de los efectos individuales.
- Por lo tanto, la combinación de anticuerpo hu38SB19 (5 mg / kg / inyección) y bortezomib (0,4, 0,6 y 1,0 mg / kg / inyección) demostró una mayor actividad que la suma de los agentes individuales.
- Por lo tanto, se puede observar a partir de estos resultados que el anti-CD38 y bortezomib pueden actuar sinérgicamente para disminuir el crecimiento del tumor, dando resultados mucho mejores en combinación que aquellos presentados y predecibles obtenidos con cualquiera de los agentes por separado. La combinación de este modo representa una mejora sustancial en los efectos mostrados por los compuestos solos, y es por lo tanto inventivo.

El problema a resolver en vista de D1 puede ser visto como proveer una combinación farmacéutica alternativa que tiene un efecto sinérgico y por tanto se mejora en comparación a los agentes individuales.

Este problema se resuelve por la presente invención donde la combinación de anticuerpos anti-CD38 y bortezomib pueden actuar sinérgicamente para disminuir el crecimiento del tumor, dando resultados mucho mejores en combinación de lo que se esperaría a partir de los resultados obtenidos con cualquiera de los agentes por separado como se describe en detalle anteriormente.

La solución de la presente invención no ha sido ni divulgada ni sugerida en el arte previo, porque D2 da a conocer un efecto sinérgico específico a la combinación de bortezomib, talidomida o lenalidomida con LC-1.

De hecho, D2 da a conocer que "curiosamente, LC-1 es sinérgico con bortezomib en la muerte de células de mieloma, lo que sugiere que estos dos agentes pueden ser utilizados con buenos resultados en la terapia de combinación".

Por lo tanto, D2 da a conocer que el efecto sinérgico observado para la combinación de bortezomib y LC-1 es sorprendente y especifica además que este efecto sinérgico entre LC-1 y bortezomib en la muerte celular de mieloma es específico a la combinación de LC-1 y bortezomib. Así, es claro que el efecto obtenido con la combinación acá reivindicada es inesperado a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

D2 no sugiere un efecto sinérgico de bortezomib con cualquier otro compuesto. Menos aún, D2 sugiere en particular un efecto sinérgico de bortezomib con anticuerpos anti-CD38. El documento D1 describe el efecto sinérgico de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos melfalán.

Por lo tanto ninguno de los documentos citados por lo tanto da a conocer o sugiere un efecto sinérgico entre los anticuerpos bortezomib y anti-CD38. La presente invención es de carácter inventivo



En el oficio 10811, se objetan las reivindicaciones 1-7 y sus dependientes por falta de altura inventiva. Recordando que dicha materia ya no se contempla bajo protección en el nuevo capítulo reivindicatorio anexo, se encuentra que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo del nuevo pliego reivindicatorio.

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

3.7 Conclusión

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. 10811, 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.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones

Señor Director,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mem COLO-00751-0841-068-8
JBN\JBN\ID-275162\WPCL0751
No. M-2014-275162\JBN

10

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en la que dicho anticuerpo es capaz de matar a un CD38⁺ celular por apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y por la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y en el que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen secuencias de aminoácidos representadas por los SEQ ID NOS: 13, 14 (o 81), y 15, y donde dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen secuencias de aminoácidos representadas por los SEQ ID NOS: 16, 17, y 18.
2. La combinación de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado.
3. La combinación de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 66, y en donde dicha cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 62 o 64.
4. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en el que dicho anticuerpo consta de:
 - Una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 62;
 - y
 - Una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66.
5. Un artículo de fabricación que comprende:
 - a) un material de envasado
 - b) una combinación de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en el que dicho anticuerpo es capaz de matar a un CD38⁺ celular por apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), y dependiente del complemento citotoxicidad (CDC), y donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen secuencias de aminoácidos representadas por los SEQ ID NOS: 13, 14 (o 81), y 15, y en donde dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad secuencial que tienen secuencias de aminoácidos representadas por los SEQ ID NOS: 16, 17, y 18.