

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



No. 13-137654- -00008-0000

Fecha: 2015-02-13 17:25:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **13.137.654**
Asunto : Registro de Patente para: **"COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 6 de Junio de 2013

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. **80845** del 23 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 BORTEZOMIB"** a favor de **SANOFI**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **80845** del 23 de Diciembre de 2014, con fecha de publicación listado del 30 de Diciembre de 2014, fecha de vencimiento del 30 de enero de 2015, y fecha del término legal 13 de Febrero de 2015.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB”**.
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 “A pesar de las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, persiste la falta de claridad de la materia reclamada puesto que el objeto de la presente solicitud, el cual consiste en una combinación farmacéutica, no está definido a partir de sus características técnicas esenciales. Tal como se le indico previamente a la solicitante, la forma correcta de reclamar una combinación es a partir de la caracterización de cada uno de los componentes indicándose las cantidades o proporciones definidas de ambos. En el presente caso solo se mencionan los componentes A y B de la combinación pero no se indican las cantidades asociadas al efecto técnico descrito.”
- 3.2.2 “Como se dijo anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 puesto que divulga combinaciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo monoclonal humano 38SB19, que reconoce específicamente CD38 en combinación con al menos un agente terapéutico usado en el tratamiento de tumores como es el melfalán (Resumen, Pág. 1 líneas 14 – 18); en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una SEQ ID NO: 66 y dicha cadena pesada comprende tres CDRS que tienen secuencias de aminoácidos representada por la SEQ ID NOS: 13, 14, y 15, y en donde dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo de la SEQ ID NOS: 62 y 64, y dicha cadena ligera comprende tres CDRs que tienen secuencias de aminoácidos representadas por los SEQ ID NOS: 16, 17, y 18. (Pág. 16: Reivindicaciones 1 – 5).”
- 3.2.3 “Las secuencias del anticuerpo divulgado en el documento D1 son idénticas a las secuencias reclamadas en la presente solicitud.”

- 3.2.4 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D1 consiste en que la presente solicitud combina el anticuerpo anti-CD38 con el agente bortezomib en lugar de melfalán.”
- 3.2.5 “No existe un efecto inesperado o sorprendente que dicha diferencia confiera a la invención puesto que los valores de actividad antitumoral de la combinación de la presente solicitud no fueron mejores a los de la combinación divulgada en el documento D1 como puede verse en la tabla 1 de ambos documentos, pues los valores de Log10 de muerte celular para la combinación de la presente solicitud estuvieron alrededor de 1 (Segundo párrafo, Pág. 6 Rad. 13-137654-00005-0000) mientras que para la combinación divulgada en el documento D1 estuvieron alrededor de 1.4 (Pág. 13, tabla 1).”
- 3.2.6 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “como modificar la combinación farmacéutica conocida en D1 para proporcionar terapias contra el mieloma múltiple, alternativas a las ya existentes”.”
- 3.2.7 “Sin embargo, el documento D2 ya enseñaba que bortezomib podía ser empleado en combinación con un anticuerpo en quimioterapia para el caso particular de mieloma múltiple (Resumen). Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia, interesada en obtener combinaciones farmacéuticas alternativas a las sugeridas por el documento D1, habría resultado una tarea previsible la selección de una droga empleada en el tratamiento del mieloma múltiple, como bortezomib, en reemplazo del melfalan para llegar así a la combinación reclamada en la presente solicitud. En consecuencia, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.”
- 3.2.8 “Si bien es cierto que el documento D2 no menciona un anticuerpo anti-CD38 como el reclamado en la presente solicitud, dicho documento sí divulga que bortezomib puede ser empleado en una terapia combinada con un anticuerpo para el tratamiento del mieloma múltiple (Resumen). Debido a que el documento D1 divulga el anticuerpo h38SB19 y su combinación con un agente citotóxico, la realización de pruebas como las divulgadas en el documento D1 para probar la efectividad de una combinación del anticuerpo divulgado con un agente anticancerígeno alternativo, no constituye una tarea que demande actividad inventiva pues consiste en la mera selección de un agente alternativo.”

- 3.2.9 “Por otra parte, contrario a lo afirmado por la solicitante, los datos presentados no son evidencia de un efecto sinérgico inesperado puesto que la combinación farmacéutica reclamada no ha sido caracterizada a partir de las cantidades efectivas de cada uno de los componentes que se encuentran directamente relacionados con la evaluación de la sinergia de la combinación. Se recuerda a la solicitante que la interacción entre dos fármacos depende de la cantidad empleada o de la concentración individual de dicho fármaco necesaria para conseguir un nivel específico de efecto, la cual debe ser validada ya sea por medio del índice de combinación (CI) o por medio del índice de interacción por análisis isobolográfico. Es claro que cuando se trata de una combinación binaria siempre va a existir una cantidad de uno de los dos fármacos que es equivalente al otro fármaco, y por lo tanto si esa equivalencia es adicionada a la dosis del otro fármaco se obtendrá un efecto mayor del mismo, o lo que se conoce como un efecto sinérgico. Por lo tanto, en ausencia de la definición de las cantidades o concentraciones de cada uno de los componentes de la combinación, no es posible atribuir un efecto sinérgico, puesto que no todas las combinaciones van a llegar a dicho efecto deseado.”

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. **80845** del 23 de Diciembre de 2014.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB”** 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 8 reivindicaciones. En donde dicho nuevo pliego reivindicatorio se ha especificado que el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib son preparaciones separadas para administración simultánea, en donde la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 93% del peso de la combinación

Con respecto a las objeciones hechas por el examinador frente a una combinación y el objeto de las reivindicaciones debe ser definido por las cantidades y proporciones de los elementos estructurales. Por lo tanto, mi representada argumenta que de acuerdo a la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho (2.13.7.2 página 141), una invención de combinación es una combinación de elementos conocidos que da lugar a una nueva solución técnica a un problema técnico. Asimismo, especifica con más detalle en el capítulo 2.15, página 151, que un kit de partes se refiere a una combinación de elementos conocidos en el que los elementos conocidos se derivan de las preparaciones individuales.

La reivindicación modificada 1 se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que tiene CDR de secuencia definida y bortezomib. El anticuerpo anti-CD38 que tiene las CDR enumeradas en la reivindicación 1 y bortezomib son ambos compuestos conocidos en la técnica. Sin embargo, la combinación específica de ambos compuestos es desconocida, así como el efecto sinérgico. El objeto de la reivindicación 1 es por lo tanto, una combinación en forma de un kit de partes.

En la sección 2.15.4.2, página 152, la guía proporciona ejemplos de reivindicaciones en forma de unas piezas de kit-de-partes con un efecto sinérgico demostrado. De acuerdo con 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.” Asimismo, en el último párrafo se menciona “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 dicha guía, el formato de una reivindicación de una combinación, como un kit de partes, se reconoce incluso en ausencia de cualquier especificación de las cantidades o proporciones de los distintos compuestos.

Mi representada pone nuevamente de presente a su Despacho tal y cómo se mencionó durante el trámite de la presente solicitud en el memorial de respuesta al oficio No. 10811 notificado por fijación en lista del 2 de septiembre de 2014 y radicado ante su Despacho el 26 de Noviembre de 2014, que la dosis de los compuestos individuales como 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 la velocidad de excreción del polipéptido específico, tal como un anticuerpo, empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el polipéptido específico empleado; y factores como bien conocidos en las técnicas médicas.

Por todo lo anterior, mi representada sostiene que la objeción hecha por el examinador frente a la falta de claridad es injustificada, tanto científica como legalmente, para limitar las reivindicaciones de cantidades o proporciones de los ingredientes activos. Sin embargo, las reivindicaciones modificadas 1, 5 y 7 han sido modificadas para especificar el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib son preparaciones separadas para la administración simultánea en el que la cantidad del anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 150 mg / kg y en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 93% del peso de la combinación. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas 1, 4 y 5 especifican la cantidad del anticuerpo anti-CD38 y su proporción en combinación.

5.2 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

A pesar de lo anterior y con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple no sólo con el requerimiento de novedad sino también con el requerimiento de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados por su Despacho, 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.

[señalado fuera del texto]

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:

Mi representada considera que las objeciones hechas por el examinador frente al nivel inventivo son técnicamente deficientes, porque ninguno de los documentos citados describe o sugiere un efecto sinérgico de la combinación del anticuerpo anti-CD38 y bortezomib. Un efecto técnico sólo se describe por anti-CD38 y melfalán; sin embargo, el experto en la técnica nunca habría esperado obtener el mismo o incluso un efecto mejorado mediante la sustitución de melfalán con bortezomib porque los agentes citotóxicos tienen diferentes objetivos y diferentes modos de acción. Por lo tanto, el resultado de las interacciones de los dos agentes (es decir, anticuerpo anti-CD38 y bortezomib o anticuerpos anti-CD38 y melfalán) no es predecible. Por otra parte, tal sustitución no sería evidente a la vista de D2, porque no revela, según lo objetado por el examinador, la combinación de bortezomib con un anticuerpo. Por lo que mi representada sostiene que el objeto de las reivindicaciones se ha limitado a proporciones de anticuerpo anti-CD38 y bortezomib para que la presente invención demuestre la presencia de un efecto sinérgico sorprendente.

- (i) Con respecto a que los documentos D1 y D2 no describen o sugieren un efecto sinérgico de la combinación del anticuerpo anti-CD38 y bortezomib:

Mi representada reitera que las observaciones y comentarios frente a estas objeciones fueron mencionadas en el memorial del 26 de Noviembre de 2014, argumentos presentados frente a un efecto sinérgico de la combinación del anticuerpo anti-CD38 y bortezomib que no fueron tomados en cuenta.

A este respecto, respetuosamente manifestamos al Despacho, que no podemos compartir la decisión de denegar la patente a raíz del análisis de nivel inventivo efectuado, toda vez que se opone al texto y al espíritu del Artículo 45 de la Decisión 486 así como por violar la garantía del debido proceso consagrada en el artículo 29 de la Constitución Política.

Lo anterior, por cuanto el análisis de nivel inventivo incluido en la resolución impugnada **frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2**, corresponde aquel previamente efectuado por el Examinador en la Acción Oficial No. 10811 pero en el mismo no se controvierten los argumentos esgrimidos por mi representada en respuesta a la acción oficial mencionada y con los cuales se veían la objeción formulada por falta de nivel inventivo. Así entonces si se parte entonces del texto del artículo previamente citado, en el presente caso su Despacho solamente estaba facultado para negar la patente en los siguientes casos:

- (i) si el solicitante no hubiera dado respuesta al Oficio **No. 10811**, o
- (ii) si la respuesta a este no hubiera sido suficiente para subsanar los impedimentos notificados.

No obstante, y como es afirmado en la primera página de la resolución impugnada, mi representada no solo dio respuesta oportuna al Oficio **No. 10811**, mediante escrito radicado el día 26 de noviembre de 2014, sino que en dicha respuesta se siguieron TODAS las recomendaciones que sobre claridad efectuó el examinador y adicionalmente, se demostró el nivel inventivo de la presente solicitud, **por cuanto los documentos citados D1 y D2 por si solos o combinados no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales del dispositivo de gofrado**

objeto de la presente solicitud. En particular, el Examinador no se pronunció sobre los siguientes puntos:

- D1 (WO2010061357) 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 a una célula CD38+ por apoptosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
- D2 (Walsby et al 2010, Mol Can Ther, 9 (6):. 1574-1582) describe que el inhibidor de NF-KB LC-1 es un derivado de partenolida, es citotóxica en diferentes múltiples líneas celulares de mieloma y células plasmáticas derivadas de pacientes con mieloma múltiple. Además se revela que LC-1 tiene un efecto sinérgico cuando se administra junto con melfalán, bortezomib o doxorubicina.

D1 da a conocer un efecto sinérgico para la combinación de un anticuerpo anti-CD38 y melfalán. D2 sugiere un efecto sinérgico para bortezomib en combinación con LC-1. Cabe señalar que LC-1 es un derivado de partenolida y no un anticuerpo como objetó el examinador. Por lo tanto, ninguno de los documentos citados describe o sugiere un efecto sinérgico para un anticuerpo anti-CD38 y bortezomib. Así, es claro que a partir de las enseñanzas de ambos documentos, una persona versada en la materia no derivaría de manera obvia u evidente la combinación farmacéutica objeto de protección en la presente solicitud.

(ii) Con respecto a la sustitución de melfalán en una combinación de un anticuerpo anti-CD38 y melfalán no es evidente

El examinador considera que el efecto técnico de la presente invención es obvia, ya que es similar a la obtenida para la combinación de melfalán y un anti-cuerpo anti-CD38. Mi representada considera que la objeción del examinador es defectuosa técnica y lógicamente ya que se basa en la suposición de que los expertos en la técnica consideran que el efecto técnico obtenido para una combinación de A y B es el mismo para una

combinación de A y C, en donde A es el anticuerpo anti-CD38 y B y C los compuestos citotóxicos melfalán y bortezomib. Esta suposición es errónea en cuanto a que los expertos en la materia nunca consideraría o esperarían que la sustitución de melfalán con bortezomib en combinación con el anticuerpo anti-CD38 conduciría al mismo efecto técnico ventajoso.

La sinergia se define en el diccionario Merriam-Webster como "la interacción de agentes (...) discretos (...) tal que el efecto total es mayor que la suma de los efectos individuales." Tal efecto ha sido demostrado por la presente invención. Los efectos sinérgicos o los efectos aditivos son predecibles sobre la base de los efectos individuales observados para los compuestos individuales. Los mecanismos por los que uno o dos o más ingredientes activos actúan juntos para lograr un efecto sinérgico son en la mayoría de los casos desconocidos. El melfalán es un fármaco de quimioterapia que pertenece a la clase de agentes alquilantes de mostaza nitrogenada. Un agente alquilante añade un grupo alquilo (C_nH_{2n+1}) al ADN. Se une el grupo alquilo a la base guanina del ADN en el átomo de nitrógeno número 7 del anillo de imidazol. Por lo tanto, el melfalán altera químicamente la guanina a través de nucleótidos de ADN el cual hace vínculos entre hebras de ADN e inhibe la síntesis de ADN y la síntesis de ARN. Estas son funciones necesarias para que las células sobrevivan. Estos cambios provocan citotoxicidad en ambos dividen y que no se dividen las células tumorales. El Bortezomib es un inhibidor del proteasoma. El mecanismo de bortezomib todavía no está claro; sin embargo, se considera que la inhibición del proteasoma puede prevenir la degradación de factores pro-apoptóticos, lo que permite la activación de la muerte celular programada en células neoplásicas que dependen de la supresión de las vías de pro-apoptóticos.

Ambos compuestos, melfalán y bortezomib, se dirigen a diferentes compuestos celulares y por lo tanto actúan a través de diferentes mecanismos de acción. El experto en la materia, por lo tanto nunca habría considerado la sustitución de melfalán con bortezomib. Y más aún, no habría considerado que tal sustitución daría lugar a un efecto sinérgico. 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. Así, el efecto sinérgico conseguido por la presente invención no es predecible, y por lo tanto es de carácter inventivo.

(iii) Con respecto a que una sustitución no es evidente en vista de D2.

El examinador consideró que una sustitución de melfalán con bortezomib sería obvia a la vista de D2. En particular, el examinador consideró que D2 describe que bortezomib podría ser utilizado en combinación con un anticuerpo en la quimioterapia para el caso particular del mieloma múltiple. Mi representada manifiesta su desacuerdo por la siguiente razón. A lo largo del documento D2 no hay ninguna descripción o sugerencia de una combinación de bortezomib con un anticuerpo. Como se argumentó en el memorial del 26 de Noviembre de 2014 D2 describe la combinación de LC-1 con melfalán, bortezomib o doxorubicina. Sin embargo, LC-1 es un derivado de dimetilamino parthenolide e inhibe NF-kB. Por lo tanto, LC-1 no es un anticuerpo.

Asimismo, como fue argumentado en el memorial del 26 de Noviembre de 2014, D2 describe "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 combinatoria". Por lo tanto D2 da a conocer que el efecto sinérgico observado para la combinación de bortezomib y LC-1 es sorprendente. También especifica 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. Por lo tanto, la enseñanza de D2 no guiaría al experto en la técnica para usar el anticuerpo humanizado específico hu38SB19, como se enseña en D1 y combinarlo con bortezomib.

En conclusión, la presente invención es inventiva porque ninguno de los documentos citados sugiere una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 que tiene las CDR enumeradas en la reivindicación 1 y al menos bortezomib. La presente invención también es inventiva ya que presenta un efecto técnico ventajoso que no se describe o se sugiere en el arte previo.

(iv) Con respecto al efecto sinérgico

El examinador considera que los datos, incluidos en la presente solicitud de patente no son una evidencia de un efecto técnico inesperado ya que la combinación farmacéutica no se ha caracterizado desde cantidades reales de cada uno de los componentes que

están directamente relacionados con la evaluación de la sinergia de la combinación. Asimismo, el examinador considera que cuando se trata una combinación binaria, siempre existirá una cantidad de uno de los dos fármacos que es equivalente a la otra droga. Considera también que sólo cuando se añaden tales cantidades equivalentes de la combinación de drogas ejercerá un efecto sinérgico.

Con respecto a estas objeciones hechas por el examinador, mi representada manifiesta su desacuerdo por las siguientes razones. La presente solicitud demuestra por primera vez un efecto sinérgico entre anti-CD38 y bortezomib, como se puede ver en la Tabla I y como se explica en detalle en el memorial del 26 de Noviembre de 2014. Los experimentos se realizaron en ratones implantados con mieloma múltiple NCI-H929. Se probaron diferentes concentraciones de los anticuerpos anti-CD38 (hu38SB19), bortezomib o anticuerpo anti-CD38 (hu38SB19) en combinación con bortezomib. De acuerdo con la tabla I, un efecto sinérgico se observó en ratones para la combinación de anticuerpo hu38SB19 (5 mg / kg / inyección) y bortezomib (0,4, 0,6 y 1,0 mg / kg / inyección).

Como se mencionó anteriormente, es conocido para el experto en la técnica que la dosis y la cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo y / o bortezomib pueden variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo. Es tarea de un médico experto en la técnica adaptar las dosis de los ingredientes activos contenidos en la combinación sobre la base de las consideraciones mencionadas anteriormente. Asimismo, el experto en la materia sabe que los resultados obtenidos en el modelo de ratón son una prueba de principio para el efecto sinérgico de la combinación farmacéutica de la presente invención, pero que las dosis utilizadas, por ejemplo, en los seres humanos podría requerir ser adaptado para estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo. Por lo mencionado anteriormente, mi representada sostiene que es científicamente injustificado limitar las reivindicaciones a cantidades o proporciones de los ingredientes activos utilizados en los presentes ejemplos.

En la sección 2.12.2, página 148 del "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, establece que: *"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". Por lo tanto, para una combinación tal como un kit de partes, la presencia de un efecto sinérgico es suficiente para la actividad inventiva.

Mi representada señala que los documentos D1 o D2 no revelan un efecto sinérgico de la combinación de un anticuerpo anti-CD38 y bortezomib. El efecto sinérgico demostrado es novedoso en vista de la técnica anterior citada. El efecto sinérgico es también impredecible y por lo tanto inventivo en vista de la técnica anterior, como se explicó anteriormente en los puntos i) a iii). Por lo mencionado anteriormente, mi representada sostiene que limitar las reivindicaciones a cantidades o proporciones de los ingredientes activos utilizados en los presentes ejemplos es legalmente injustificado.

En conclusión, la presente invención demuestra un efecto sinérgico innegable en ratones implantados con mieloma múltiple NCI-H929. El efecto sinérgico se obtiene para las combinaciones de tres dosis diferentes que están cubiertos por el objeto de las reivindicaciones y por lo tanto es de carácter inventivo. La técnica anterior no describe ni sugiere la combinación del anticuerpo anti-CD38+ con bortezomib. Además, no describe ni sugiere que esta combinación podría tener un efecto ventajoso, es decir, un efecto sinérgico en el tratamiento de células cancerosas 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 D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

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. **80845** del 23 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 8 reivindicaciones.

6.3. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y BORTEZOMIB”** a favor de **SANOFI**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

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

SANOFI.

54 rue La Boétie,

75008 Paris,

Francia.

VIII. ANEXOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones por un valor de \$132.000
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 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 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-068-8
JBN\JBN\ID-278017\WPCL0751
No. M-2015-278017\JBN



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

2. Datos del solicitante

Persona Natural



Persona Juridica

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	54 rue La Boétie, 75008 París, Francia	París
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		Número telefónico
		2 11 86 50
		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 13.137.654

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒

Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 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.

5.

Anexos

☒

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

☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

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 las 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; y en donde el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib son preparaciones separadas para la administración simultánea; y en donde la cantidad del anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 150 mg / kg; y en donde la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 93% del peso de la combinación
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 80% a 93% del peso de la combinación.
3. La combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado.
4. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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.
5. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos bortezomib, en donde 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; y donde el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib son preparaciones separadas para la administración simultánea; y en el que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 150 mg / kg; y en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 93% del peso de la combinación.
6. La combinación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 80% a 93% del peso de la combinación.
7. 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 secuenciales 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 secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17, y 18; y en donde el anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y bortezomib son preparaciones separadas para la administración simultánea; y en el que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 150 mg / kg; y en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 10% a 93% del peso de la combinación.

8. El artículo de fabricación según la reivindicación 7, en el que la cantidad de anticuerpos anti-CD38 representa 80% a 93% del peso de la combinación.

JBN\JBN\ID-278016\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0015174

Bogotá D.C., Febrero 06 de 2015 - 11:42:42

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	10134	27/01/2015		536.000.00
RECIBO DE CA	999999999	10138	27/01/2015		536.000.00
RECIBO DE CA	999999999	10139	27/01/2015		536.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N.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. 13-137654-00008-0000

Fecha: 2015-02-13 17:25:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

0610-0751-841-068-8

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

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

Febrero 6 de 2015 - 11:42:43