

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0011640**, solicitud de patente de invención a favor de **CELGENE CORPORATION** Título: **“MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA REDUCCIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD”**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 18687 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 30 de noviembre de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo Reivindicatorio

No entendemos las razones por la que el despacho rechaza todo el pliego reivindicatorio y no le da trámite a la solicitud. Si en opinión de su despacho una reivindicación no tiene sustento, y más aún si es una reivindicación **dependiente**, se debería proceder al estudio con el resto de la materia que si tiene sustento (reivindicación independiente) y simplemente rechazar la materia que no tiene sustento. Esto simplemente retrasa el trámite sin ninguna justificación.

No obstante lo anterior, el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado, en donde se limita la materia reclamada por la reivindicación 1, en donde se reclama un kit que comprende rituximab y un anticuerpo terapéutico que se define por medio de sus seis CDRs y se eliminan las reivindicaciones **2 a 7, 10, 11, 17, 18, 22 a 28 y 35 a 50**. Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Modificaciones presentadas

En cuanto a la objeción a las modificaciones de las reivindicaciones, y con el fin de facilitar el trámite de la presente invención, se adjunta al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde ahora se reclama un kit que comprende tan solo dos componentes, específicamente, el rituximab y el anticuerpo anti-CD47, los cuales se administran de manera simultánea y en un régimen de administración específico.

Así las cosas, es completamente evidente que la nueva materia reclamada por el Capítulo Reivindicatorio Modificado no amplía el alcance reclamado inicialmente ya que en ninguna de las reivindicaciones se reclama un tercer componente ni mucho menos otro agente anticancerígeno. En este sentido considero superada la objeción al respecto, porque no se reclama un alcance más amplio que el inicial, y además la materia reclamada se encuentra adecuadamente soportada en el Capítulo Descriptivo como se mencionara en la parte inferior.

3. Excepción a la Patentabilidad

Con relación a la objeción de Excepción a la patentabilidad, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde en el preámbulo de las nuevas reivindicaciones 1 a 17 se sustituye el término “método” por “kit”. Así las cosas, es completamente evidente que las nuevas reivindicaciones 1 a 17 se encuentran dirigidas a un kit, en donde además se reclama los dos componentes que bajo su combinación permiten obtener una sinergia y la dosis específica o el régimen de administración del mismo. Así las cosas, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el kit reclamado en las nuevas reivindicaciones 1 a 17 no corresponde a un método de tratamiento, y por el contrario dichas reivindicaciones se encuentran adecuadamente definidas según lo establecido en la Decisión 486, por lo que considero superada la objeción al respecto.

4. Capítulo Descriptivo

En cuanto a la objeción del Capítulo Descriptivo, me permito señalar que, la presente invención ahora se dirige a **kits** que comprenden rituximab y un anticuerpo terapéutico definido adecuadamente por sus seis CDRs, por lo que el Capítulo Descriptivo soporta adecuadamente cada una de las características esenciales de la presente invención. Particularmente, el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo describe la dosificación conjunta de rituximab y un anticuerpo anti-CD47 en monos Cynomolgus, en donde el objetivo del estudio fue controlar la inmunogenicidad de un anticuerpo anti-CD47 humanizado que comprende las CDRs de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NOs: 50, 72 y 52, y las CDRs de la región variable de cadena ligera de las SEQ ID NOs: 53, 71 y 55, cuando se dosifica conjuntamente con rituximab o rituximab y metotrexato y evaluar su impacto en la farmacocinética después de la administración intravenosa en monos cynomolgus.

Específicamente, en la primera parte de este estudio, el anticuerpo anti-CD47 se administró en cuatro inyecciones intravenosas (IV) a 3 grupos de monos cynomolgus (5 animales/grupo, 15 animales en total) los días de estudio 1, 8, 15 y 22 al Grupo 1 y los días de estudio 15, 22, 29 y 36 a los Grupos 2 y 3, a dosis de 20 mg/kg (Dosis 1 a 4). Rituximab se administró en cuatro inyecciones intravenosas a los animales del Grupo 2 y Grupo 3, los días de estudio 1, 8, 15 y 22 a dosis de 10 mg/kg. El metotrexato se administró en tres inyecciones subcutáneas a los animales del Grupo 3, los días de estudio 15, 16 y 18 a dosis de 0.4 mg/kg. Asimismo, en la segunda parte de este estudio, el anticuerpo anti-CD47 se administró como una inyección intravenosa única a los animales del Grupo 1 y del Grupo 3 el día de estudio 78 a una dosis de 20 mg/kg (Dosis 5). El metotrexato se administró como inyecciones subcutáneas múltiples a los animales del Grupo 3 los días de estudio 71, 72, 74, 78, 79, 81, 88, 95, 102 y 109 a una dosis de 0.4 mg/kg.

Los datos de concentración después de la primera, cuarta y quinta dosis del anticuerpo anti-CD47 en monos cynomolgus se usaron para evaluaciones farmacocinéticas (PK), para comprender el efecto de los fármacos dosificados conjuntamente en la PK del anticuerpo anti-CD47. La inmunogenicidad del anticuerpo anti-CD47 se evaluó mediante pruebas de títulos de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en suero (siendo el "fármaco" el anticuerpo anti-CD47), semanalmente durante todo el estudio.

Los recuentos de linfocitos B se siguieron semanalmente, a lo largo del curso del estudio. Todos los animales a los que se les administró el anticuerpo anti-CD47 en solitario (Grupo 1) dieron positivo a ADA antes de la Dosis 4.

El área bajo la curva de concentración sérica-tiempo del anticuerpo anti-CD47 desde el momento cero hasta 168 h (AUC0-168) después la Dosis 4, una medida de la concentración sérica del anticuerpo anti-CD47, para los cinco animales del grupo 1, fue del 3-37 % del AUC0-168 después de la Dosis 1. Esta disminución en el AUC después de la seroconversión se atribuyó a la disminución mediada por ADA en la exposición al anticuerpo anti-CD47 libre. Los números de linfocitos B CD20+ en estos animales estaban dentro del intervalo normal. Los números periféricos de linfocitos B CD20+ para todos los animales que recibieron rituximab (Grupos 2 y 3) disminuyeron rápidamente y fueron <100 células/μl en las 24 horas posteriores a la recepción de la primera dosis de rituximab. Los números de linfocitos B comenzaron a recuperarse en torno al día 15 después de la primera dosis de rituximab en 8 de 10 animales en los Grupos 2 y 3. Esta recuperación de linfocitos B es atribuible a los anticuerpos anti-rituximab, ya que todos los animales tenían anticuerpos anti-rituximab detectables el Día 15, con las correspondientes disminuciones en las concentraciones séricas de rituximab. Los 8 animales que mostraron recuperación en el número de linfocitos B se habían vuelto positivos por la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA) el día 36, con títulos variables entre 5 y 625, y niveles variables de disminución en la exposición en los 8 animales que van del 2-53 % del AUC0-168 después de la Dosis 1. En los animales 11 y 15, donde se mantuvieron concentraciones significativas de rituximab, los recuentos periféricos de linfocitos B CD20+ permanecieron insignificantes hasta el Día 36, cuando se administró la cuarta dosis del anticuerpo anti-CD47 a estos animales. Estos dos animales, que recibieron las 4 dosis del anticuerpo anti-CD47 en el contexto del agotamiento eficaz de los linfocitos B, permanecieron negativos a ADA durante un tiempo prolongado, hasta el Día 71 y el final del estudio, respectivamente. Las concentraciones de anticuerpos anti-CD47 después de la dosis 4 fueron similares a las concentraciones observadas después de la dosis 1, siendo el AUC0-168 de la semana 4 del 115 % y del 83 % de las AUC promedio de la semana 1 en los animales 11 y 15, respectivamente.

Los monos tratados con el anticuerpo anti-CD47 en solitario (Grupo 1) o la combinación de los tres agentes (Grupo 3) se volvieron a estimular posteriormente con el anticuerpo anti-CD47 a las 12 semanas (Día 78). En los dos animales 11 y 15, donde el desarrollo de ADA se mitigó con un agotamiento eficaz de los linfocitos B, los perfiles de PK en la semana 12 fueron comparables a los perfiles de PK después de la Dosis 1 del anticuerpo anti-CD47, y el AUC0-168 en la semana 12 fue del 127 % y del 120 % del AUC0-168 medio después de la primera dosis, lo que confirma que no hubo pérdida mediada por ADA en la exposición en estos animales. Además, los niveles séricos de anticuerpos anti-fármaco se mantuvieron a niveles bajos en estos dos animales, con un fármaco detectable presente durante tres semanas después de la última dosis. Las concentraciones de anticuerpos anti-CD47 en los animales positivos a ADA estuvieron por debajo del límite de cuantificación más allá de 4 días después de la última dosis. Estos datos indican que el agotamiento de los linfocitos B con rituximab reduce la respuesta inmunológica al anticuerpo anti-CD47 y aumenta la exposición al fármaco durante periodos prolongados de tiempo. Además, no se observó toxicidad en el anticuerpo anti-CD47 más rituximab o el anticuerpo anti-CD47 más rituximab más monos tratados con metotrexato.

Asimismo, se puede evidenciar que a lo largo de todo el Capítulo Descriptivo se describen **combinaciones** que comprenden **rituximab y un anticuerpo anti-CD47** junto con la dosificación de las mismas, por ejemplo, las **combinaciones o kits** se mencionan y describen repetidamente a lo largo de la descripción, incluido el título, el resumen y en la descripción detallada. Además, los ejemplos describen específicamente la **combinación** reivindicada de rituximab y un anticuerpo anti-CD47.

En este sentido, deseamos resaltar que un kit es en esencia, **una combinación** de dos o más agentes activos como bien lo señala el instructivo de patentabilidad en el siguiente extracto:

2.15 Kits

*El kit-de-partes está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (**combinación verdadera**) dirigida a un único propósito. Sin embargo, la sola asociación de componentes en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa entre los componentes es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la solicitud de protección mediante patente de un kit-de-partes debe ser considerada cuando el centro de la invención es una **combinación** nueva de dos o más compuestos conocidos para una finalidad terapéutica específica y el producto será comercializado en forma de kit (denominado también como envase médico, estuche o empaque) (negrilla y subraya fuera de texto)*

A continuación, exponemos tan solo un ejemplo del sustento para las **combinaciones o kits** de la invención para referencia de su despacho. A lo largo de toda la descripción el examinador puede encontrar innumerables ejemplos de combinaciones de los principios activos reivindicados

4.2.3 Composiciones farmacéuticas y kits

*Se proporcionan en el presente documento composiciones, composiciones farmacéuticas y **kits** que comprenden una o más proteínas terapéuticas descritas en el presente documento. También se proporcionan en el presente documento composiciones, composiciones farmacéuticas y **kits** que comprenden un anticuerpo anti-CD20, por ejemplo, **rituximab**, en solitario o en combinación con proteínas terapéuticas descritas en el presente documento. En particular, se proporcionan en el presente documento composiciones, composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más anticuerpos (por ejemplo, **anticuerpos anti-CD47**), descritos en el presente documento, o fragmentos de unión a antígeno, o conjugados de los mismos*

Así las cosas, a partir de la materia descrita por el Capítulo Descriptivo de la presente invención una persona medianamente versada en la materia puede obtener los kits aquí reclamados. Además, como señalo la Examinadora, el Capítulo Descriptivo también enseña evidencia técnica real y explícita sobre dichos kits o combinaciones tal como se evidencia en el siguiente extracto:

*(...) lo cual corresponde a una ampliación de materia ya que no habían sido consideradas inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud, puesto que en la descripción del radicado N° NC2019/0011640 del 21 de octubre de 2019 no se contempla una composición que contenga tres agentes, **en algunos apartes se describe una combinación entre el anticuerpo anti-CD47 y otro agente anticanceroso**, pero no los tres componentes (Pág. 16, lns. 1-5, pág. 52, lns. 15-21).*

Por todo lo anterior, es evidente que las reivindicaciones se encuentran adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo ya que este describe los kits de la presente invención, y en donde una persona medianamente versada en la materia entendería y reproduciría la invención con esta información. Adicionalmente, vale la pena resaltar que el inventor tiene derecho a reclamar la protección de todo el concepto inventivo desarrollado, por ende, la presente invención abarca cualquier realización que comprenda el kit de la invención. En este sentido, considero superada la objeción al respecto.

Aclaremos también que la invención en ningún momento se dirige o pretende proteger un método de tratamiento ya que la reivindicación está claramente dirigida a un kit (producto) y no a un método de tratamiento. En este sentido, deseamos aclarar que, así como **el kit reivindicado, o un compuesto químico o una combinación farmacéutica**, tienen en común o tienen como finalidad **ser administrados a un paciente o ser utilizados en un régimen terapéutico**, esto no significa que estas tres categorías de producto sean métodos de tratamiento. Para que una reivindicación se encuentre dentro de las excepciones de patentabilidad, la reivindicación debe estar dirigida de forma **explícita** a un método de tratamiento que comprenda administrar un principio activo a un paciente lo cual no es el caso con la presente solicitud en donde claramente se reivindica un kit farmacéutico.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Tasa de Modificación

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41