

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. 5813 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de abril de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título

En primer lugar, siguiendo las sugerencias del Señor Examinador y con el propósito de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“KIT FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE RITUXIMAB Y UN ANTICUERPO QUE SE UNE A CD47”.

Teniendo en cuenta dicha modificación, amablemente solicito a ese Despacho la aceptación del mismo y por lo tanto el retiro de las objeciones a este respecto.

2. Capítulo Descriptivo

Con referencia al Capítulo Descriptivo de la solicitud, me permito manifestar que se ha corregido un error tipográfico en la Tabla 3, concretamente, la SEQ ID NO: 90 que aparece en la página 48. Específicamente, la SEQ ID NO: 90 desglosada en esta tabla carecía de los aminoácidos MQ al inicio de la misma, por lo que estos han sido incluidos con el propósito de homogenizar las enseñanzas presentadas inicialmente.

Consecuentemente, agradezco a ese Despacho aceptar y tener en cuenta dicha modificación dentro del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

3. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La numeración del Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial ha sido modificada;
- La reivindicación 1 ha sido modificada y dentro del kit farmacéutico reclamado que contiene rituximab y un anticuerpo terapéutico separado que se une a CD47 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, ahora se menciona que dicho anticuerpo comprende: una CDR1 de cadena pesada variable (VH) que comprende SEQ ID NO: 89:

X₁QX₂QLVQSGAEVKKX₃GX₄SVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQX₅LE
WMGWIDPDQGDTEYAQKX₆QX₇RVTX₈TX₉DX₁₀SX₁₁STAYMELX₁₂SLRSX₁₃
DTAX₁₄YYCNAAYGSSSYPM DYWGQGT TVTV (SEQ ID NO: 89)

en donde X₁ es M o no hay aminoácido en la posición X₁, X₂ es M o V, X₃ es P, X₄ es S o A, X₅ es A o G, X₆ es F o L, X₇ es G, X₈ es I o M, X₉ es R o T, X₁₀ es R o T, X₁₁ es T, X₁₂ es R, X₁₃ es E o D, y X₁₄ es V.

Adicionalmente la referencia a “CDR1”, “SEQ ID NO: 50, una CDR2 de VH que comprende SEQ ID NO: 72, una CDR3 de VH que comprende SEQ ID NO: 52” y “en donde la administración de rituximab al sujeto da como resultado el agotamiento de las células B y una reducción de la respuesta inmunitaria en el sujeto al anticuerpo que se une a CD47 o a un fragmento del mismo que se une al antígeno” han sido eliminadas.

Esta modificación presenta sustento a través del Capítulo Descriptivo de la solicitud, específicamente en las páginas 29-31 y en el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado;

- La reivindicación 2 ha sido modificada para ahora hacer referencia a las SEQ ID Nos: 90 y 91. Esta modificación encuentra sustento dentro del Capítulo Descriptivo de la solicitud;
- Las reivindicaciones 8 y 11-17 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial;
- La reivindicación 9 (nueva reivindicación 8) ha sido modificada con el fin de mostrar dependencia de las reivindicaciones 1-7 y además de mencionar que el kit comprende dosis de 0.3, 1, 2, 4, 8, 15, o 20 mg/kg del anticuerpo que se une a CD47 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Adicionalmente, la referencia a “además instrucciones para administrar el anticuerpo que se une a CD47, o fragmento de unión a antígeno del mismo a un sujeto a una” ha sido eliminada.

- La reivindicación 10 (nueva reivindicación 9) ha sido modificada con el fin de mostrar dependencia de las reivindicaciones 1-8 y además de mencionar que el kit comprende dosis de 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, o 500 mg/m² de rituximab.

Adicionalmente, la referencia a “*además instrucciones para administrar el rituximab a un sujeto a una*” ha sido eliminada.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

4. Excepción de Patentabilidad

A este respecto, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 8 y 12 a 17 argumentando que éstas no son patentables de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión 486 toda vez que refieren un kit caracterizado por la administración a un sujeto humano.

Considerando lo anterior, y con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, tal y como se mencionó en el numeral 2 del presente memorial de respuesta, las reivindicaciones 8 y 12 a 17 han sido eliminadas del Pliego Reivindicatorio adjunto a este memorial.

Por lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho el retiro de las objeciones al respecto.

5. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) Con referencia a la objeción a la reivindicación 1 y a sus resultados a alcanzar “(...) donde la administración de rituximab al sujeto da como resultado el agotamiento de las células B y una reducción de la respuesta inmunitaria en el sujeto al anticuerpo que se une a CD47 o a un fragmento del mismo que se une al antígeno. (...)” me permito amablemente resaltar que dicha referencia dentro de la reivindicación 1 ha sido eliminada, tal y como se mencionó en el numeral 2 del presente documento.

En consecuencia, y tras seguir las amables sugerencias del Señor Examinador, atentamente solicito al Señor Examinador el retiro de las objeciones al respecto.

ii) Adicionalmente, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 9 a 11 basándose en el hecho que no son claras, además de incluir la expresión “*para administrar*” lo cual hace alusión a métodos de tratamiento que no son materia patentable.

A este respecto, me permito llamar la atención del Señor Examinador que la reivindicación 11 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio y la referencia objetada ha sido eliminada de las reivindicaciones 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 8 y 9). Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto.

iii) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

6. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 5813.

ii) En primer lugar, me permito resaltar que nada en el estado del arte divulga o sugiere un anticuerpo anti-CD47 tal y como se encuentra reclamado en la reivindicación 1 ahora modificada. De hecho, el ejemplo 1 de la presente invención muestra que el agotamiento de las células B (linfocitos) con rituximab **reduce la respuesta inmunológica al anticuerpo anti-CD47 que comprende el conjunto de CDRs reclamadas en la nueva reivindicación 1 y aumenta inesperadamente la exposición del anticuerpo anti-CD47 durante períodos prolongados de tiempo.** Esta reducción en la respuesta inmunológica al anticuerpo anti-CD47 es atribuida al menos en parte a la reducción en la cantidad de anticuerpos en contra del anticuerpo anti-CD47 (*anticuerpos antifármacos o ADAs por sus siglas en inglés*). Así las cosas, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que las referencias citadas como arte previo, D1 y D2 **no mencionan o sugieren el agotamiento de las células B o al menos la reducción en la respuesta inmunológica en un sujeto hacia un anticuerpo anti-CD47.**

Adicionalmente, con el propósito de ahondar aún más en el efecto técnico que la presente invención tiene, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial de respuesta, me permito manifestar que la página 58, líneas 11 a 21, del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud menciona lo siguiente:

“ 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 ”

lo cual indica que el agente activo rituximab fue efectivo en la reducción de los números periféricos de linfocitos B CD20+ para todos los animales que recibieron rituximab.

Es más, los anticuerpos antifármacos solo comenzaron a aparecer en el día 36 después de la primera dosis de rituximab en los grupos 2 y 3, lo cual indica claramente que hubo **una reducción en la inmunogenicidad** de los Grupos 2 y 3.

Así las cosas, me permito destacar que la reducción de la respuesta inmunológica a los anticuerpos anti-CD47, provocada por el rituximab, aumenta la exposición al fármaco durante períodos prolongados de tiempo, lo que es beneficioso para el tratamiento de cáncer con anticuerpos anti-CD47.

Por otra parte, su despacho sostiene lo siguiente:

“Se aclara que, si bien el solicitante demuestra las secciones de la descripción que contienen la dosificación conjunta de rituximab y un anticuerpo anti-CD47 y los recuentos de linfocitos B, no se evidencia un efecto técnico asociado a la característica diferencial que en este caso son las secuencias de las regiones variables del anticuerpo anti-CD47. Es por esta razón, que el examen de patentabilidad actual no reconoce un efecto técnico”.

Frente a tal afirmación expresamos nuestro total desacuerdo ya que la invención está dirigido a un kit farmacéutico que comprende dos (2) agentes activos, que son Rituximab y el anticuerpo anti-CD47. Por lo tanto, el efecto técnico debe evaluarse en vista de la totalidad de la materia reivindicada que en este caso es un kit que comprende los 2 principios activos. A manera de ejemplo, si una composición farmacéutica presenta 2 principios activos, el efecto técnico debe evaluarse a la luz de los 2 agentes activos y no solamente por la presencia de uno solo de ellos independientemente de que la diferencia con el arte previo más cercano radique solamente en uno de dichos agentes activos. Por tal razón, esperar que el efecto técnico sea únicamente atribuible a las secuencias del *anticuerpo anti-CD47* no tiene ningún sentido ya que la invención no es únicamente el anticuerpo anti-CD47 sino un kit que comprende dicho anticuerpo mas rituximab. De hecho, en la descripción de la presente solicitud se establece lo siguiente con respeto al efecto técnico:

*En el presente documento se proporcionan métodos y composiciones para reducir la inmunogenicidad en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto un anticuerpo anti-CD20, por ejemplo, rituximab, **en combinación** con una proteína terapéutica, donde la inmunogenicidad se reduce en comparación con la inmunogenicidad en un sujeto cuando la proteína terapéutica es administrado sola (negrilla y subrayado fuera de texto)*

Tal como puede observar el examinador, el efecto técnico se obtiene tras la **combinación** de los agentes activos y no es producto de la actividad o presencia de únicamente uno de los agentes activos. Si así fuera, el solicitante únicamente reivindicaría un agente activo en lugar de dos. Ahora bien, tal como argumentamos previamente, el ejemplo 1 de la solicitud **si sustenta un efecto técnico sorprendente** producto de la combinación (kit) de los dos (2) agentes activos reivindicados ya que el agotamiento de las células B (linfocitos) con rituximab reduce la respuesta inmunológica al anticuerpo anti-CD47 que comprende el conjunto de CDRs reclamadas en la nueva reivindicación 1 y aumenta inesperadamente la exposición del anticuerpo anti-CD47 durante períodos prolongados de tiempo.

Este es precisamente el efecto técnico de la invención y que es producto de una **combinación** de fármacos (**Rituximab y anticuerpo anti-CD47**) en donde dicha combinación es exactamente la solución al problema técnico enfrentado por los inventores que era la de reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos anti-fármaco y en donde dicha inmunogenicidad resultaba en una reducción significativa de la actividad biológica y/o toxicidad del agente activo (anticuerpo).

iii) Considerando los anteriores argumentos, me permito manifestar que la presente invención, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto, tiene características esenciales, asombrosas e inesperadas, que de ninguna manera pueden ser derivadas fácilmente de las enseñanzas de D1 y D2. Es más, para que una invención tenga un nivel inventivo, la materia tiene que demostrar una ventaja inesperada no derivable del estado del arte, tal y como es el caso del kit farmacéutico de la presente invención.

Por lo tanto, es oportuno señalar que cualquier tipo de efecto técnico que presente la invención **debe ser reconocido, evaluado y, si dicho efecto no es evidente a la luz del arte previo, debe ser aceptado para reconocer el nivel inventivo de la invención.** En sí, en el presente caso, existe un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado, puesto que el estado de la técnica más cercano ni siquiera menciona cómo llegar a un agotamiento de las células B o al menos la reducción en la respuesta inmunológica en un sujeto hacia un anticuerpo anti-CD47 de la presente invención.

De esta manera, me permito enfatizar nuevamente que no es posible prever el kit farmacéutico de esta solicitud con sus características, a partir de la lectura de D1 ni D2, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento **no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados,** como en la presente invención.

Por lo anterior, nada en dichos documentos sugiere ni enseña la materia aquí reclamada, ni mucho menos, **su ventaja técnica** frente al arte previo citado.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que para determinar y evaluar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y *no como porciones separadas* de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características cuando son claves para una solicitud.

Por consiguiente, es de gran importancia destacar que, dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de este kit, y dado que éste proporciona ventajas técnicas competitivas, y que se derivan directamente de la investigación y creatividad por parte de los inventores, el sistema de patentes debe garantizar la protección de invenciones de este tipo.

iv) Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su examen de patentabilidad han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente, ya que la misma cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Capítulo Descriptivo, corrección Tabla 3, SEQ ID NO: 90.

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