



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-177.200

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROCEDIMIENTO DE USO DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER”

Solicitante: STEPHEN EVANS-FREKE

Nuestra Ref: P2011/000220

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 22151,
MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA No. 449 DE FECHA 11 DE DICIEMBRE DE 2012.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el Doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad I.egrand S.A.

1. a- El Opositor argumenta que las Reivindicaciones 8, 20, 27 y 34 reclaman materia no patentable.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 26 de septiembre del 2012, del cual se eliminaron las

Reivindicaciones 8, 20, 27 y 34. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado únicamente reclama materia patentable.

2. a- El Opositor señala que las patentes WO2009/134396 (D2), WO2009/027844 (D5) y WO95/12416 (D6), y los artículos “Corticotropin releasing factor (CRF) exhibits preclinical antitumor activity against the human glioma U87 xenograft” (D1), “Enhanced anti-tumor activity of NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, when administered in combination with bevacizumab in a mouse model of human colorectal tumors” (D3), “The antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) sunitinib has direct antitumor activity on renal and colorectal cancer cells in vitro at intratumoral concentrations achieved in mice” (D4), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, en cuanto al arte previo citado por el Opositor, vale la pena resaltar lo siguiente:

- D1 se refiere únicamente a la actividad antitumoral de CRF en un modelo humano contra el glioblastoma multiforme U87. Además, D1 enseña solamente que CRF presenta actividad antitumoral cuando se administra como un único agente;
- D2 divulga CRF en combinación con un segundo agente activo, que incluye bevacizumab, sin embargo ninguno de los ejemplos de D2 ilustran particularmente combinaciones que contengan específicamente CRF y sunitinib o bevacizumab;
- D3 divulga particularmente composiciones que contienen NKTR-102 (conjugado de irinotecan con una molécula PEG) y bevacizumab;
- D4 enseña que sunitinib, en adición a su actividad antiangiogénica, tiene actividad antitumoral citostática directa cuando se administra como único agente;
- D5 divulga conjugados CRF con una vida media y estabilidad prolongada comparado con CRF sin modificar; y
- D6 divulga CRF para el tratamiento de artritis reumatoide.

Así las cosas, nada en el arte previo citado por el Opositor proporciona enseñanza o sugerencia alguna que guíe directamente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar y producir composiciones farmacéuticas que comprenden CRF y un inhibidor de la angiogénesis seleccionado de modo de sunitinib y bevacizumab. Por el contrario, siguiendo las enseñanzas

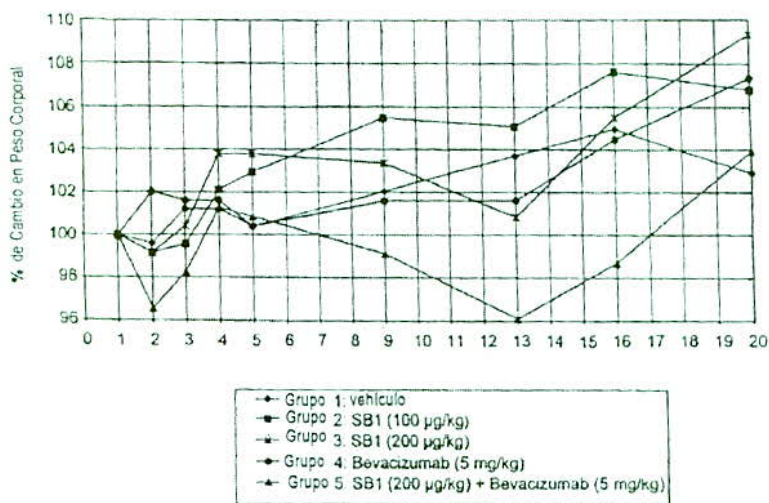
de D1-D6, la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada e inclinada a producir necesariamente lo siguiente:

- composiciones que contienen CRF como un único agente activo (de acuerdo con D1);
- composiciones que contienen particularmente temozolomida o BiCNU (de acuerdo con los ejemplos de D2);
- composiciones que contienen un conjugado de irinotecan (de acuerdo con D3);
- composiciones que contienen únicamente sunitinib (de acuerdo con D4);
- composiciones que contienen únicamente conjugados de CRF (de acuerdo con D5); y
- composiciones que contienen únicamente CRF para el tratamiento de artritis reumatoide (de acuerdo con D6)

ii) Adicionalmente, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados biológicos de las Páginas 72-75 del Capítulo Descriptivo y sobre las Figuras 11A-11D, 12A-12D y 13A-13D, en los que se demuestra la eficacia de administración de CRF cuando se usa en combinación con uno o más agentes. Específicamente, el CRF se administra con el inhibidor de angiogénesis bevacizumab (Avastin®) para tratar una diversidad de diferentes tipos de tumores. Estos estudios demuestran que la combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) es más eficaz en el tratamiento de cáncer que cualquier tratamiento individual, como se muestra a continuación:

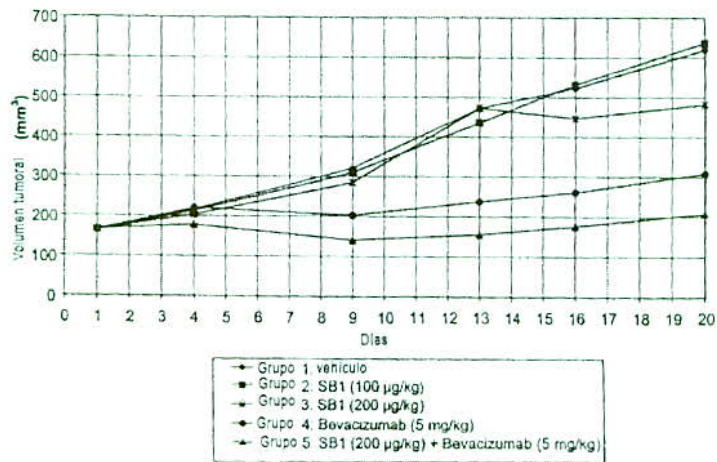
A. En un estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con 1×10^6 de células de tumor de colon humano Colo205 por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño medio de 100 - 150 mg, los ratones recibieron administración de: (1) solución salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal) (Fig. 11A).

Figura 11A



Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a la semana hasta el final del experimento, es decir, 60 días o un volumen de tumor de 1000 mm³ (lo que ocurriera primero). Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción en volumen de tumor en ratones que recibían una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) (Figs. 11B-11D).

Figura 11B

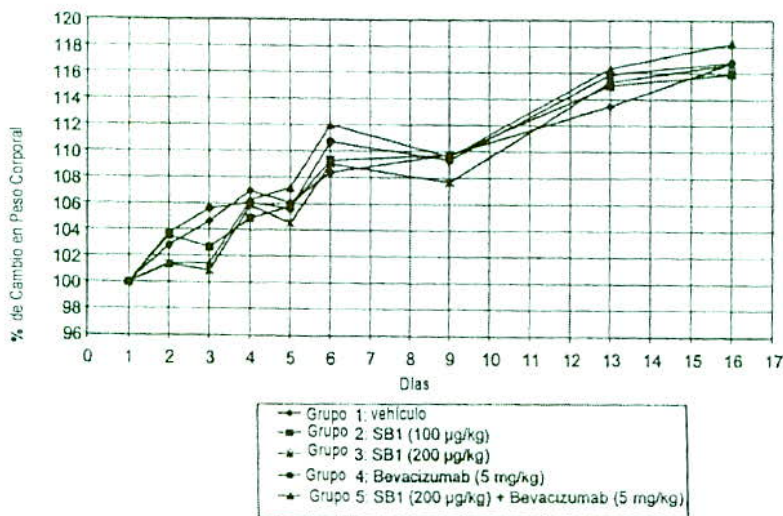


Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de colon y/o en la reducción de tamaño de tumor de colon era mayor que la administración de o bien CRF solo o bevacizumab (Avastin®) solo.

B. En un segundo estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con 1 mm³ de fragmentos de tumor de líneas celulares de tumor de Carcinoma

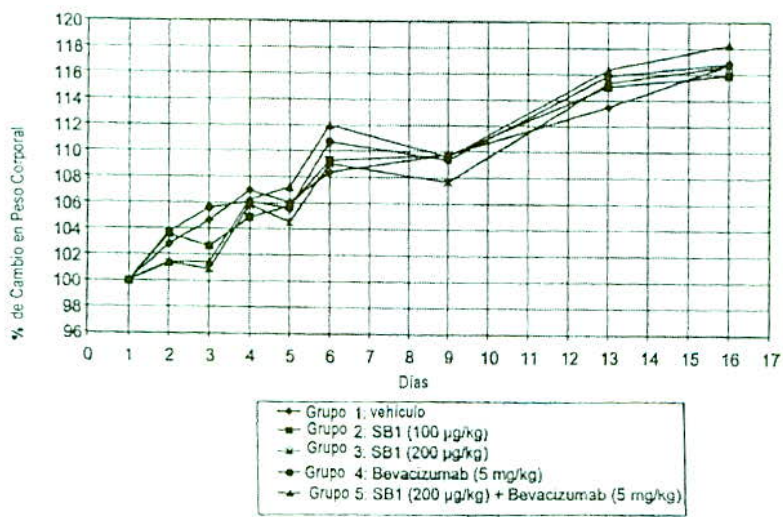
de Pulmón de Células no pequeñas (NSCLC) por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño promedio de 80 - 120 mg., los ratones recibieron la administración de: (1) solución salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal) (Fig. 12A).

Figura 12A



Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a la semana hasta el final del experimento, es decir, 60 días o alcanzar un peso de tumor de 2 g (lo que ocurriera primero). Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción en volumen de tumor en ratones que recibían una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) (Figs. 12B-12D).

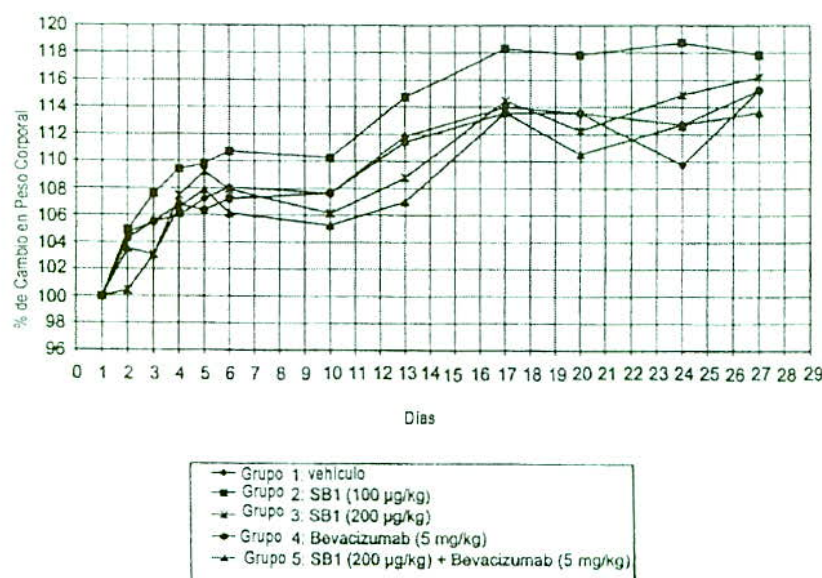
Figura 12B



Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de pulmón y/o en la reducción de tamaño de tumor de pulmón era mayor que la administración de o bien CRF solo o bevacizumab (Avastin®) solo.

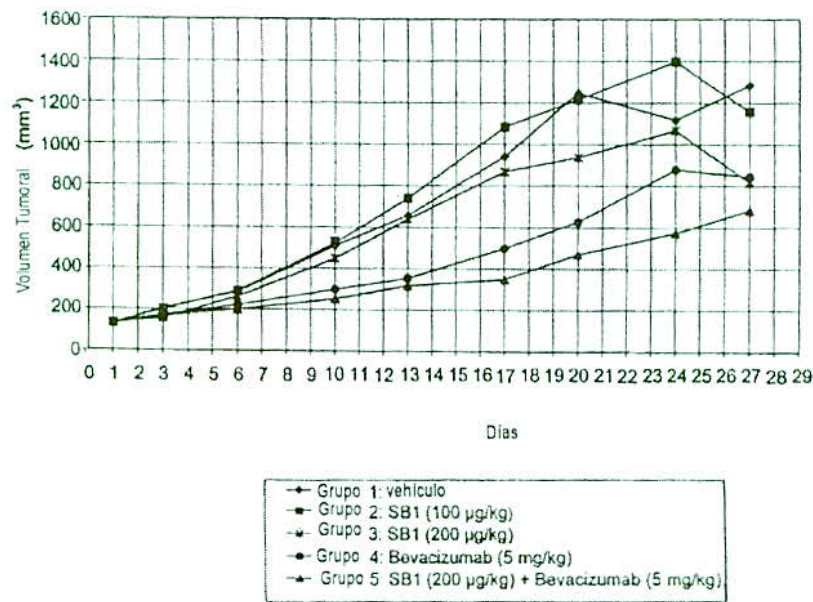
C. En otro estudio, ratones hembras nu/nu de 8 - 12 semanas de edad se inyectaron con 1 mm³ de fragmentos de tumor de carcinoma de mama humano MX-1 por vía subcutánea. Una vez que los tumores se desarrollaron y alcanzaron un tamaño promedio de 80 - 120 mg., los ratones recibieron la administración de: (1) solución salina (control) (dos veces al día, subcutánea); (2) CRF (100 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (3) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea); (4) bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal); o (5) CRF (200 µg/kg) (dos veces al día, subcutánea) y bevacizumab (Avastin®) (5 mg/kg) (dos veces semanalmente, intraperitoneal) (Fig. 13A).

Figura 13A



Se midieron el peso del cuerpo y el volumen del tumor dos veces a la semana hasta el final del experimento, *es decir*, 60 días o alcanzar un peso de tumor de 1,5 g (lo que ocurriera primero). Los resultados indican que una reducción del volumen del tumor en ratones que reciben agentes individuales comparados con el control, y la mayor reducción en volumen de tumor en ratones que recibían una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) (Figs. 13B-13D).

Figura 13B



Este estudio sugiere que el efecto de la administración de una combinación de CRF y bevacizumab (Avastin®) en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de mama y/o en la reducción de tamaño de tumor de mama era mayor que la administración de o bien CRF solo o bevacizumab (Avastin®) solo.

Así las cosas, como se desprende de las Figuras mostradas anteriormente, no hay enseñanza alguna en el arte previo (D1-D6), que lleve directamente a la persona medianamente versada en la materia, con alguna expectativa de éxito, a creer que el efecto de administrar una combinación de CRF y bevacizumab en la inhibición del desarrollo o crecimiento de un tumor de colon/pulmón/mama y/o reducción del tamaño de dichos tumores, resultaría mucho mayor que administrar CRF o bevacizumab en solitario, tal como lo muestran las Figuras mencionadas.

S siguiendo las enseñanzas de los documentos citados por el Opositor, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación o sugerencia alguna que la llevaran a sintetizar particularmente la combinación aquí reclamada, particularmente con las características descritas y reivindicadas. Por lo tanto, nada en los documentos citados por el Opositor enseña o sugiere la materia aquí reclamada.

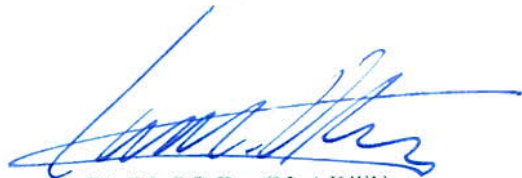
3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

4

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295