

P-3246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-029410- -00013-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Fecha: 2013-12-13 14:56:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 6

Re: Expediente No. 12-029.410

Solicitud de patente a nombre de **BOARD OF REGENTS THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM.**

Yo, **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ** actuando como apoderada e identificada como aparece al pie de mi firma domiciliada en la Carrera 11 A No. 86-53, piso 6, de la sociedad **BOARD OF REGENTS THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM**, domiciliada en Washington, D.C., Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 62503 del día 25 de octubre de 2013, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 5 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico para las reivindicaciones 1 a 5.

Así las cosas, cabe aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones y la materia contenida en dichas cláusulas corresponde a la misma materia de las reivindicaciones allegadas junto con el memorial de respuesta al oficio No. 10376 notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013, con la diferencia que el nuevo pliego reivindicatorio define una combinación que comprende macitentan con un agente quimioterapéutico.

Atentamente nos permitimos decir que se adjunta recibo por tasa de modificación y no por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con el mismo número de reivindicaciones presentadas en respuesta al oficio No. 10376 notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013, y por las cuales ya se había pagado la respectiva tasa.

P-3246

1.1 La indebida aplicación del artículo 34 de la decisión 486.

En la resolución No. 62503 arriba mencionada, ese despacho establece en el numeral cuarto que “*las modificaciones de las reivindicaciones no son aceptadas porque se refieren a una composición farmacéutica que comprende macitentan en combinación con un agente quimioterapéutico, la cual no se encuentra divulgada en la solicitud inicial, por lo que amplían la protección de la divulgación original*”

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que el Artículo 34 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

“Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”
(Subrayado y negrilla fuera del texto).

Es deseo del solicitante dirigir respetuosamente la atención del señor examinador, al hecho de que en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, en reiteradas oportunidades y con ejemplos y ensayos, está divulgada la combinación que comprende macitentan con un agente quimioterapéutico, como se muestra acontinuacion:

-Página 9, línea 20: “Los ERAs representativos que ya han sido investigados con ensayos clínicos en humanos o aprobados para uso médico incluyen sitaxentan, tezosenan, clazosentan, abbrisentan, bosentan, macitentan (también conocido como ACT-064992) y/o atrasentan.”

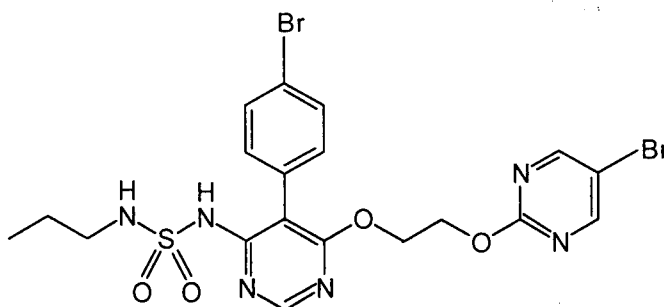
-Página 6, línea 6: “El término “antagonista dual del receptor de endotelina ” o “dual ERAs” como se usa aquí se refiere a un compuesto que, cuando se somete al “Test para la determinación ET_A o ET_B IC₅₀ ” descrito en la presente solicitud de patente, tiene un IC₅₀ igual o másbajo que 1 µM contra ET_A y unIC₅₀ igual o másbajo que 1 µM contra ET_B. Los ERAs duales incluyen bosentan y macitentan.”

-Página 14, línea 25: “(17)De acuerdo con una variante preferida de la implementación 16), el antagonista del receptor de la endotelina de la implementación 16) se seleccionará del grupo que consiste de bosentan, macitentan y una mezcla de macitentan y bosentan (y en particular será macitentan).”

-Página 15, línea 9, 10 y 13: “(20) En particular, el antagonista dual del receptor de endotelina de la implementación 19) se seleccionará del grupo que consiste de bosentan, macitentan y una mezcla de bosentan y macitentan.” y “(21)En una implementación particularmente preferida, el antagonista dual del receptor de endotelina de la implementación 20) será macitentan”

-Página 16, línea 10, 11 y 14: “(27) En particular el antagonista dual del receptor de endotelina de la implementación 26) se seleccionará del grupo que consiste de bosentan, macitentan y una mezcla de bosentan y macitentan.” y “(28) En una implementación particularmente preferida, el antagonista dual de los receptores de endotelina de la implementación 27) será macitentan.”

-Página 35, línea 16 a Pagina 36 línea 8: “ACT-064992 se designa formalmente como Macitentan, y tiene la estructura [7V-[5-(4-bromofenil)-6-(2-(5-bromopirimidin-2-iloxi)etoxi)-pirimidin-4-il]-1'-propilaminosulfonamida] :



Macitentan

Iglarz M, et al., Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist, J PharmacolExpTher. 2008 Dec; 327(3):736-45. Epub 2008 Sep 9. La divulgación original de la molécula ACT-064992, su síntesis y su actividad farmacológica se pueden encontrar en WO02/053557. La ACT-064992 es aproximadamente tres veces más activa que el Bosentan (i.e. se requiere 1/3 de la dosis). En este documento, los datos detallados se refieren a los experimentos con ACT-064992”.

-Página 36, línea 11 a 16: “Se adicionó la ACT-064992 (100 nM) al ensayo de co-cultivo a base de células, descrito antes, con una relación de 1:2, célula tumoral: célula de astrocito o célula tumoral: fibroblastos 3T3 durante 48 horas, y se midió el grado de apoptosis como se describió antes. Como se muestra en la Figura 12 (cáncer de seno MDA-231) y en la Figura 13 (cáncer de pulmón PC14), la ACT-064992 adicionada sola o con astrocitos o con fibroblastos 3T3 no produjo efectos citotóxicos medibles.”

-Página 36, línea 25 a página 37 línea 1: “los tratamientos se hicieron utilizando paclitaxel(TAXOL®) (6 ng/ml) y/o ACT-064992 (100 nM)”

-Pagina 37, línea 5: “Primero, la combinación de paclitaxel y ACT-064992 en los controles sin astrocitos no produjeron un incremento significativo en la muerte celular por encima del presentado por el paclitaxel solo”.

-Página 37, línea 12 a 18: “En los co-cultivos con células tumorales de astrocitos, la ACT-064992 mostró la habilidad inesperada de anular la protección mediada por el astrocito del paclitaxel. Aún más sorprendente, la ACT-064992 realmente incrementó la eficacia del paclitaxel, comparada con los experimentos de control sin astrocitos, para supersensibilizar las células tumorales metastásicas al paclitaxel. La adición de ACT-064992 a los co-cultivos de astrocitos y células tumorales inhibió la expresión de los factores de supervivencia pAKT y pMAPK (FIG. 17).”

-Página 39, línea 16 a Página 43 línea 14: **EXPERIMENTOS 9 A 14.**

“Experimento 9 – Efectos de la ACT-064992 y la temozolomida en el crecimiento in vivo de tumores

Se inyectaron ratones desnudos en la arteria carótida interna, con 10.000 células viables MDA231. Dos semanas después de la inyección, los grupos de tratamiento fueron: Control (vehículo) (FIG. 18A); temozolomida ("TMZ") 10mg/kg p.o., diariamente (FIG. 18B); ACT-064992 50 mg/kg, p.o. diariamente (FIG. 18C); o combinación de TMZ + ACT-064992 (FIG. 18D).

Se dio muerte a todos los ratones en el día 28 del tratamiento. Las secciones cerebrales se fijaron y tiñeron. Las metástasis cerebrales se evaluaron visualmente. Especímenes ejemplificantes se muestran en la FIG. 18A-D en los mismos aumentos. Como se puede ver en mayor detalle en la FIG 18E, la combinación de TMZ y ACT-064992 redujo enormemente el tamaño y la densidad de los tumores metastásicos, comparada con la TMZ sola. Esto demuestra que los resultados de los sistemas de cultivo celular, descritos arriba, correlacionan directamente con los efectos observados in vivo.

Experimento 10 - Efectos de la ACT-064992 y el Paclitaxel en el crecimiento in vivo de tumores

Se inyectaron ratones hembra desnudos (con edad de 10-12 semanas) en la arteria carótida interna, con 10.000 células viables MDA231. Dos semanas después de la inyección, cuando las metástasis cerebrales se establecieron, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos de tratamiento (n=10): 1) Control (inyectado con solución del vehículo); 2) Paclitaxel (8 mg/kg administrados intraperitonealmente, una vez por semana); 3) ACT-064992 (50 mg/kg administrados oralmente, una vez al día); y 4) Combinación de ACT-064992 y Paclitaxel. Se aplicó la eutanasia a todos los ratones después de los 28 días de tratamiento y se les realizó la autopsia. Los cerebros se recolectaron para estudio histológico y la inmunohistoquímica. Se muestran resultados ejemplificantes en la FIG 19. A. Control (19A), ACT-064992 (19B) y Paclitaxel (19C) tienen todos tumores metastásicos bien definidos. El grupo de ACT-064992 + Paclitaxel (19D) tenía colonias mucho más pequeñas de células tumorales.

Los resultados con temozolomida y paclitaxel demuestran que la terapia con el antagonista del receptor de la endotelina generalmente sensibiliza la metástasis cerebral hacia los agentes quimioterapéuticos.

Experimento 11 - Efectos de la ACT-064992 y el Paclitaxel en la proliferación in vivo de células tumorales

Cortes representativos del cerebro provenientes de los cuatro grupos de tratamiento se tiñeron para CD31 (marcador endotelial celular) y Ki67 (marcador celular de la proliferación). Los cerebros de los ratones de control, de los ratones tratados únicamente con paclitaxel, o únicamente con ACT-064992 contenían un número grande de células en proliferación. En contraste marcado, los cerebros de los ratones tratados tanto con paclitaxel como con ACT-064992 contenían únicamente unas pocas células en división. FIG. 20A, B, C and D, respectivamente.

Experimento 12 - Efectos de la ACT-064992 y el Paclitaxel en la apoptosis in vivo de células tumorales

Los cortes del cerebro de los ratones de los diferentes grupos de tratamiento se analizaron in situ mediante Marcación del extremo mellado mediada por la dUTPdeoxinucleotidiltransferasa terminal (TUNEL). Negoescu A, et al., J HistochemCytochem. 1996 Sep; 44(9):959-68. Los cerebros de control, los tratados con Taxol y de los ratones tratados con ACT-064992 tenían pocas o no presencia

de células apoptóticas. FIG. 21 A-C. En contraste marcado, los cerebros de los ratones tratados con la combinación de ACT-064992 más Taxol tenían un número grande de células apoptóticas tumorales (verdes) y células endoteliales (amarillas) (FIG. 21 D).

Experimento 13

Los cortes de cerebro de los ratones provenientes de los cuatro grupos de tratamiento se inmunotñieron para ET_{AR} (rojo) y fosfoserina (verde), la colocalización produjo color naranja-amarillo. Los cerebros de control expresaron ET_{AR} fosforilado tal como lo hicieron los cerebros de los ratones tratados con paclitaxel (FIG. 22A- B). El tratamiento con la ACT-064992 sola y con ACT-064992 + paclitaxel evitaron la fosforilación del ET_{AR} (FIG. 22C-D). Este resultado confirma la correlación de la actividad del antagonista del receptor de la endotelina y la sensibilización de tumores metastásicos hacia agentes quimioterapéuticos.

Experimento 14

Estudio de Supervivencia para el Tratamiento de la Metástasis Experimental Cerebral de Cáncer de Seno MDA231 Humanas con ACT064992 y Taxol

Detalles Experimentales

5×10^3 células MDA231 se inyectaron de acuerdo con el protocolo del Experimento 10. El tratamiento comenzó el día 14 después de la inyección de acuerdo con el protocolo del Experimento 10. Se dibujó una curva de supervivencia y se obtuvo el p-valor para comparar la significancia estadística entre los grupos del tratamiento.

Grupos del Tratamiento

Control (vehículo): administraciones diarias orales y una vez a la semana i.p. inyecciones.

Paclitaxel (5 mg/kg): administraciones diarias orales del vehículo y una vez a la semana i.p. inyección de Paclitaxel.

ACT064992 (10 mg/kg): administraciones diarias orales de ACT064992 y una vez a la semana i.p. inyecciones de Paclitaxel.

Resultados

Día de la muerte (después del tratamiento)

Control: 42, 43, 53, 60, 64, 68, 68, 69, 69

Paclitaxel: 49, 53, 60, 63, 74, 74, 78

ACT064992: 51, 63, 68, 75, 78, 82

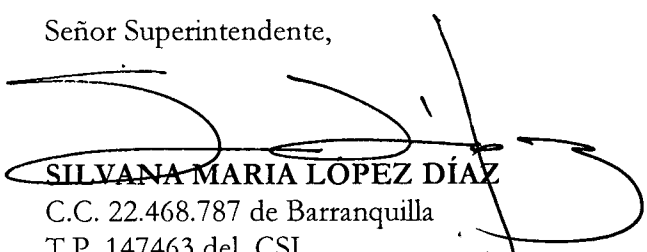
Paclitaxel + ACT: 48 ”

Por lo tanto, el solicitante considera que la decisión de ese Despacho de rechazar el nuevo pliego reivindicatorio por considerar que es una ampliación de la materia contenida en la solicitud iniciales arbitraria y carece de fundamento desde cualquier punto de vista técnico y legal, más aún haciendo referencia al artículo 34 de la Decisión 486/00, que es la norma aplicada en Colombia en este aspecto, y es aquella que dicta el proceder en estos casos.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.
- b) Que se revoque la resolución **No. 62503** del día 25 de octubre de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, se siga declarando infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S. y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co