

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 24240
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-175456-00006-0000

Fecha: 2014-01-28 13:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. Expediente No.: 12-175456
Patente de Invención: "MÉTODO DE PREPARAR UN COMPUESTO CRISTALINO DE FÓRMULA II INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y COMPUESTO CRISTALINO OBTENIDO POR DICHO MÉTODO."
PCT: PCT/US2011/031436
Clasificación Int.: A01N 43/20
Solicitante: ONYX THERAPEUTICS, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO NO. 20426 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 05 DE NOVIEMBRE DE 2013.

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **ONYX THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en 249 E. Grand Avenue, San Francisco, California 94080, Estados Unidos de America; conforme al poder que para todos los efectos relacionadas con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No. 20426, notificado por fijación en lista de 05 de noviembre de 2013, me permito:

Manifiestar:

I. En el informe oficial expedido contra la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 20 - 28 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

1.1. De la Solicitud de Patente

Título

El título es muy general y no divulga de manera clara el objeto de la solicitud. De acuerdo a lo soportado en la descripción la invención se refiere a una forma cristalina del compuesto de

fórmula II. Se solicita hacer la corrección correspondiente colocando el nombre del compuesto en el título de la invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 12-14, 18 y 19 no es clara cuando emplea el término "compuesto cristalino" porque no se caracteriza apropiadamente una forma cristalina.

Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque hacen referencia a los dibujos según la expresión "como se muestra en la Figura..." Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

Las reivindicaciones 11, 12, 18 y 19 no son claras, ni están soportadas en la descripción cuando emplean los términos "solvato", "solvato de tolueno" sin caracterizarlos adecuadamente.

1.2. Unidad de invención (Art 25 D 486)

Tal como está redactada la solicitud no cumple con el requisito de unidad de Invención porque se refiere a 2, grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° El método para preparar el compuesto cristalino de fórmula (II) o su solvato.

2° Un compuesto cristalino de fórmula (II) o su solvato.

1.3. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, 07 de abril de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007293465	Compounds for enzyme inhibition	20/Diciembre/2007
D2	US2009182149	Salt of sulfinylbenzimidazole compound, and crystal and amorphous form thereof	16/Julio/2009
D3	Libro	Farmacia Remington	1995

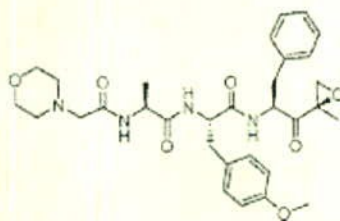
D1₁ divulga el mismo compuesto correspondiente al de fórmula II de la invención (Ejemplo 14, Pág. 38).

D2₂ divulga derivados de 2-[(4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]-3,5- dimetilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, métodos de obtención de los mismos, sus formas cristalinas y solvatos (Párr. [0187]).

D3₃ (Págs. 1912-1919) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la pre formulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

1.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)**Novedad (Art 16 D486)**

La reivindicación 14 consiste en un compuesto cristalino de fórmula (II):

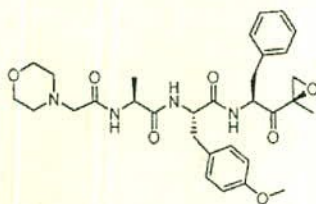


Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 14 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña el mismo compuesto correspondiente al de fórmula II de la invención (Ejemplo 14, Pág. 38).

Las reivindicaciones dependientes 15, 16 y 18 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para preparar un compuesto cristalino de fórmula (II) que comprende: (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico; (ii) llevar la solución a supersaturación para provocar la formación de cristales; y (iii) aislar los cristales.



El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque da a conocer un procedimiento para obtener el compuesto de fórmula idéntica al compuesto de fórmula II de la invención y purificarlo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 13 consiste en un método en el que el compuesto cristalino de fórmula (II) es un solvato de tolueno.

El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque da a conocer un procedimiento para obtener el compuesto de fórmula idéntica al compuesto de fórmula II de la invención y su purificación.

La reivindicación 17 consiste en un compuesto cristalino de la reivindicación 14 que tiene valores de 2θ $3,62\pm0,20$; $6,52\pm0,20$; $7,20\pm0,20$; $8,66\pm0,20$; $10,04\pm0,20$; $10,82\pm0,20$; $12,98\pm0,20$; $14,42\pm0,20$; $16,46\pm0,20$; $17,32\pm0,20$; $17,98\pm0,20$; $18,02\pm0,20$; $18,88\pm0,20$; $19,06\pm0,20$; $19,56\pm0,20$; $19,88\pm0,20$; $20,40\pm0,20$; $21,36\pm0,20$; $22,16\pm0,20$; $23,20\pm0,20$; $25,40\pm0,20$; $28,82\pm0,20$.

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga un compuesto cuya estructura coincide con el compuesto de fórmula II de la invención.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 17 y el compuesto del documento D1, consiste en que revela de manera específica una forma polimórfica del compuesto de fórmula II caracterizadas por su difractograma de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina del compuesto de fórmula II.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 4 de 8

Expediente No. 12-175456

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener una forma cristalina del compuesto de fórmula II.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

El solicitante presenta que obtuvo una forma cristalina del compuesto de fórmula II, sin embargo no se encuentra efecto técnico alguno asociado al polimorfo obtenido.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad.

La reivindicación 19 consiste en un compuesto cristalino de la reivindicación 18, que es un solvato de tolueno:

El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque da a conocer un compuesto de fórmula idéntica al compuesto de fórmula II de la invención.

1.5. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007293465	14 – 16 y 18	Novedad
D1	US2007293465	1-13, 17 y 19	Nivel inventivo
D2	US2009182149	14 y 19	Nivel inventivo
D3	Libro	1-13 y 17	Nivel inventivo

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

2.1. De la Solicitud de Patente

Título

De acuerdo a lo sugerido por el examinador se modifica el título original de la solicitud de patente, por el siguiente:

**“MÉTODO DE PREPARAR UN COMPUESTO CRISTALINO DE FÓRMULA II
INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y
COMPUESTO CRISTALINO OBTENIDO POR DICHO MÉTODO”.**

Esperamos que esta modificación sea de la aceptación del examinador, pues si bien el compuesto tiene una fórmula química particular y se caracteriza por determinados parámetros, estas características no se deben incluir en el título, por lo que pensamos que como se ha enmendado abarca la materia para la que se busca protección, y en consecuencia debe aceptarse.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Acompañamos a esta respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (1-18), cuyo contenido se encuentra sustentado en el de la solicitud originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el Artículo 34 de la Decisión Andina 486.

En el mismo se han realizado las siguientes enmiendas:

- 1). La reivindicación original 14 se presentan como la nueva reivindicación 1.
- 2). En dicha nueva reivindicación 1 se han incluido las limitaciones de la reivindicación original de 17, específicamente incluye los valores de 20 para el compuesto cristalino.
- 3). Las nuevas reivindicaciones 2 y 3 se corresponden con las reivindicaciones originales 15 y 16.
- 4). Las reivindicaciones 4-18 se corresponden con las reivindicaciones originales 1-17, y la reivindicación 6 también incluye los valores específicos de 20.
- 5). Las reivindicaciones 20 a 28 originales se cancelaron, por comprender materia considerada como no patentable según la Decisión 486.

En cuanto a las objeciones del examinador sobre la falta de claridad de las reivindicaciones originales 1, 11, 12-14, 18 y 19, bajo la alegación de que las mismas no eran claras al referir un compuesto cristalino sin la caracterización adecuada del mencionado cristal, aclaramos que con la enmienda aquí introducida las nuevas reivindicaciones independientes 1 y 4 incluyen los valores específicos de 20, y por consiguiente aquellas reivindicaciones dependientes que se subordinan a las mismas también incorporan esta restricción, razón por la cual esta objeción debe retirarse.

Sobre las observaciones de falta de claridad contra las reivindicaciones originales 15 y 16 porque hacen referencia a los dibujos, el examinador debe reconocer que la forma de caracterizar estos compuestos cristalinos es mediante los termogramas DSC y los patrones de XRPD, como él mismo solicita en el examen de patentabilidad, por lo que para distinguir la invención del estado de la técnica y reconocer los méritos de la invención, el mismo deberá referirse a las figuras que representan estas características técnicas.

Con respecto a la falta de unidad de invención encontrada el examinador entre los compuestos cristalinos y el método para su obtención, alegando que solo se reconocería este requisito si las reivindicaciones referidas al método se dirigieran a la obtención del compuesto cristalino de Fórmula II, en las nuevas reivindicaciones que se adjuntan se ha realizado esta enmienda, por lo que consideramos que esta objeción también ha sido superada.

2.2. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

El examinador ha citado los siguientes documentos pertenecientes al estado de la técnica como relevantes para la patentabilidad de la presente invención:

- D1 (US 2007/293465)
- D2 (US 2009/182149) y
- D3 (Remington)

En particular el documento D1 se ha considerado como que anticipa las características técnicas divulgadas en las reivindicaciones originales 14-16 y 18.

No obstante el hecho de que el solicitante respetuosamente discrepa de este criterio, considerando que el examinador no objetó la reivindicación 17 original a la luz de dicho documento D1, dado que las nuevas reivindicaciones independientes 1 y 4 incluyen las características de la reivindicación 17 original, dichas nuevas reivindicaciones 1 y 4 deben considerarse novedosas con respecto al estado de la técnica divulgado por D1.

Por otra parte, también afirmamos que las reivindicaciones según se ha enmendado, son inventivas sobre cualquier combinación de los documentos D1-D3, por las siguientes razones:

D1 simplemente describe el compuesto de fórmula (II), aunque no como un compuesto cristalino, y mucho menos como un compuesto cristalino que tiene los valores citados de 2θ .

El Ejemplo 1 de la presente solicitud divulga el compuesto amorfo utilizado como material de partida para preparar una forma cristalina preparada según la solicitud de patente US 11/820, 490, que es el mismo documento que D1 (US 2007/0293465).

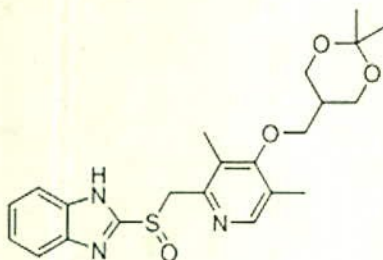
La presente solicitud describe además el XRPD del compuesto amorfo hecho mediante los procedimientos D1, que se muestran en la Figura 6. El XRPD carece de picos notables, como sería de esperar para un material amorfo. Por lo tanto, un experto ordinario en el campo técnico en cuestión, reconocería que los procedimientos descritos en D1 darían lugar a la preparación de la forma amorfa del compuesto, y que el único compuesto cristalino de fórmula (II), con los picos de XRPD inesperadamente marcados como se muestra en la Figura 2, solo se describe en la presente solicitud.

De hecho, no había ninguna enseñanza o incluso sugerencia en D1 de que el compuesto de Fórmula (II) puede existir en una forma cristalina.

Además, el compuesto cristalino reivindicado tiene propiedades inesperadas, proporcionando un beneficio más de la forma amorfa descrita en D1. Por ejemplo, la Figura 5 de la presente solicitud muestra que la forma amorfa de Fórmula (II) se degrada incluso a bajas temperaturas, de aproximadamente 38° C. Esto es evidente a partir de la absorción significativa de calor por debajo de 50°C, muy por encima de la temperatura de transición vítrea de

aproximadamente 79° C. En contraste, la forma cristalina del compuesto de Fórmula (II) es estable a tales temperaturas, como se muestra en la Figura 3. Por lo tanto, la forma cristalina tiene una mayor estabilidad térmica frente a la degradación en comparación con la forma amorfa, en particular en un rango de temperatura entre 38 y 50° C.

Este aumento de la estabilidad a temperaturas de o ligeramente por encima de la temperatura ambiente tiene grandes implicaciones para el almacenamiento de los fármacos. Un fármaco que es inestable a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura ambiente tiene una vida útil corta, requiere un manejo especial (por ejemplo, almacenamiento y transporte refrigerado o congelado), o ambos. Una vida útil corta en un fármaco es una característica no deseable, debido a que se limita la cantidad de fármaco que se puede preparar, formular y/o mantener en inventario en un momento particular. Además, una manipulación especial aumenta necesariamente los costes de fabricación, envío y almacenamiento. El descubrimiento de una forma cristalina, según se expone en las reivindicaciones de este documento, proporciona un beneficio más que la mera divulgación de la forma amorfa de D1, debido a esta propiedad inesperada y conveniente de estabilidad en un intervalo de temperatura clave. Por otra parte D2 es irrelevante para el compuesto cristalino reivindicado, ya que se limita a divulgar un solvato de tolueno de sales de una estructura irrelevante: 2-[(4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxano-5-il)metoxi]-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, de fórmula:



Un experto en la materia reconocerá claramente que este compuesto es un miembro de una clase química totalmente desvinculada con la del presente compuesto de Fórmula (II). Además, el compuesto cristalino de D2 es la de una forma de sal del compuesto, a diferencia del presente compuesto neutro. De acuerdo con ello, un experto en la técnica también no habría tenido una expectativa razonable de éxito en el uso de las técnicas descritas en D2 para llegar al compuesto cristalino actualmente reivindicado en la presente solicitud y tiene las características descritas. Además, dado que el cristal de la fórmula (II) es patentable, el solvato de tolueno que se incluye en la reivindicación dependiente es también patentable.

Finalmente, D3 es un libro de texto sobre ciencias farmacéuticas en general, no proporciona orientación adicional para un experto, ya que no es más que un libro de referencia general en el que se indica que pueden existir formas cristalinas de varios compuestos. Esta declaración genérica no ofrece ninguna comprensión para un experto ordinario en cuanto a la forma específica

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 8 de 8

Expediente No. 12-175456

cristalina que se reivindica en la presente solicitud, con los valores de 20 específicos reivindicados.

Los argumentos y las enmiendas aquí presentadas coinciden con los que de manera similar se propusieron a la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, lo que conllevó a la emisión de la "Noticia de Concesión" para reivindicaciones similares en ese territorio. Se adjunta a esta respuesta una copia de dicha "Noticia de Concesión" como referencia.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones según se han enmendado definen la materia que se desea proteger de forma clara y concisa, y se encuentran debidamente sustentadas en la solicitud como se presentó originalmente, consideramos que se han subsanado todas y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

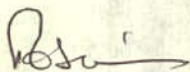
Anexo:

- (i) Capítulo reivindicatorio modificado.
- (ii) "Noticia de Concesión" emitida para la solicitud de patente análoga, presentada en el territorio de los Estados Unidos de América.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, solicito muy amablemente a su Despacho, llevar a cabo un nuevo estudio de patentabilidad teniendo en cuenta los argumentos aquí expuestos y sea concedido el privilegio de invención solicitado, y en caso contrario se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

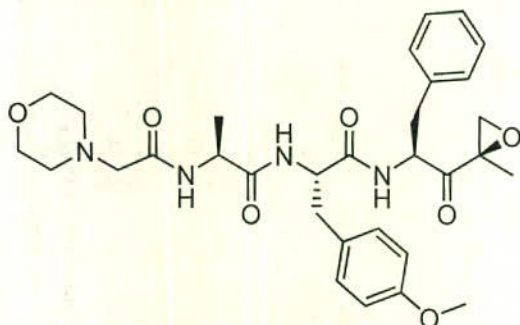
C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 de Consejo Superior de la Judicatura.

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de Fórmula (II)



(II),

dicho compuesto cristalino tiene valores de 2θ de 3.62 ± 0.20 ; 6.52 ± 0.20 ; 7.20 ± 0.20 ; 8.66 ± 0.20 ; 10.04 ± 0.20 ; 10.82 ± 0.20 ; 12.98 ± 0.20 ; 14.42 ± 0.20 ; 16.46 ± 0.20 ; 17.32 ± 0.20 ; 17.98 ± 0.20 ; 18.02 ± 0.20 ; 18.88 ± 0.20 ; 19.06 ± 0.20 ; 19.56 ± 0.20 ; 19.88 ± 0.20 ; 20.40 ± 0.20 ; 21.36 ± 0.20 ; 22.16 ± 0.20 ; 23.20 ± 0.20 ; 25.40 ± 0.20 ; 28.82 ± 0.20 .

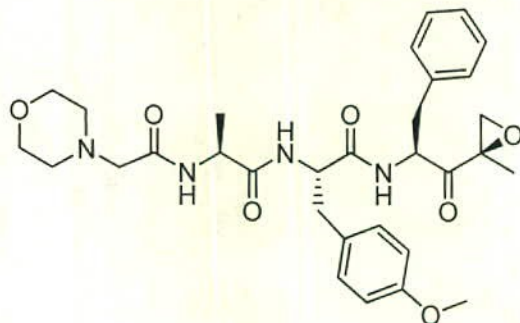
2. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

3. Un compuesto cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

4. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, el cual es un solvato.

5. El compuesto cristalino de la reivindicación 4, el cual es un solvato de tolueno.

6. Un método de preparar un compuesto cristalino de Fórmula (II):



(II),

en el que compuesto cristalino tiene valores de 2θ de 3.62 ± 0.20 ; 6.52 ± 0.20 ; 7.20 ± 0.20 ; 8.66 ± 0.20 ; 10.04 ± 0.20 ; 10.82 ± 0.20 ; 12.98 ± 0.20 ; 14.42 ± 0.20 ; 16.46 ± 0.20 ;

17.32±0.20; 17.98±0.20; 18.02±0.20; 18.88±0.20; 19.06±0.20; 19.56±0.20;
19.88±0.20; 20.40±0.20; 21.36±0.20; 22.16±0.20; 23.20±0.20; 25.40±0.20;
28.82±0.20;

que comprende:

- 5 (i) preparar una solución de un compuesto de Fórmula (II) en un solvente orgánico;
 - (ii) (ii) llevar la solución a supersaturación para causar la formación de cristales; y
 - (iii) aislar los cristales.
- 10 7. El método de la reivindicación 6, en el que solvente orgánico se selecciona a partir de acetonitrilo, acetona, dietil eter, diisopropil eter, etil acetato, heptanos, isopropil acetato, metanol, metil tert-butil eter, tetrahidrofuran, tolueno, o cualquier combinación de los mismos.
- 15 8. El método de la reivindicación 7, en el que solvente orgánico se selecciona a partir de tolueno, metil tert-butil eter, heptanos, o una combinación de los mismos.
9. El método de la reivindicación 6, en el que llevar la solución a supersaturación comprende adicionar un anti-solvente, dejar enfriar la solución, reducir el volumen de la solución, o cualquier combinación de los mismos
- 20 10. El método de la reivindicación 9, en el que llevar la solución a supersaturación comprende enfriar la solución temperatura ambiente y reducir el volumen de la solución.
11. El método de la reivindicación 6, que comprende además lavar los cristales.
- 25 12. El método de la reivindicación 11, en el que lavar los cristales comprende lavar con un líquido seleccionado a partir de anti-solvente, acetonitrilo, acetona, dietil eter, diisopropil eter, etanol, etil acetato, heptanos, isopropil acetato, metanol, metil tert-butil eter, tetrahidrofurano, tolueno, o una combinación de los mismos.
13. El método de la reivindicación 7, en el que lavar los cristales comprende lavar con una combinación de tolueno y metil tert-butil eter.
- 30 14. El método de la reivindicación 7, en el que lavar los cristales comprende lavar con tolueno.

15. El método de la reivindicación 6, en el que aislar los cristales comprende filtrar los cristales.

16. El método de la reivindicación 6, que comprende además secar los cristales bajo presión reducida.

5 17. El método de la reivindicación 6, en el que el compuesto cristalino de Fórmula (II) es un solvato.

18. El método de la reivindicación 17, en el que compuesto cristalino de Fórmula (II) es un solvato de tolueno.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

94171 7590 11/29/2013
Fish & Richardson PC / Onyx
P.O.Box 1022
Minneapolis, MN 55440

EXAMINER

YANG, KAIPEEN E

ART UNIT PAPER NUMBER

1654

DATE MAILED: 11/29/2013

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/639,087	11/28/2012	Pasit Phiasivongsa	26500-0024US1 / PRTX-029-	6029

TITLE OF INVENTION: Crystalline Peptide Epoxyketone Immunoproteasome Inhibitor

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	02/28/2014

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

94171 7590 11/29/2013
Fish & Richardson PC / Onyx
P.O.Box 1022
Minneapolis, MN 55440

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/639,087	11/28/2012	Pasit Phiasivongsa	26500-0024US1 / PRTX-029-	6029

TITLE OF INVENTION: Crystalline Peptide Epoxyketone Immunoproteasome Inhibitor

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	02/28/2014

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
YANG, KAIPEEN E	1654	514-006900

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363).

- ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached.
☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.

2. For printing on the patent front page, list

- (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively,
(2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed.

1 _____
2 _____
3 _____

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE

(B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted:

- ☐ Issue Fee
☐ Publication Fee (No small entity discount permitted)
☐ Advance Order - # of Copies _____

4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above)

- ☐ A check is enclosed.
☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.
☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29
- ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27
- ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see form PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____

This collection of information is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/639,087	11/28/2012	Pasit Phiasivongsa	26500-0024US1 / PRTX-029-	6029
94171	7590	11/29/2013	EXAMINER	
Fish & Richardson PC / Onyx P.O.Box 1022 Minneapolis, MN 55440			YANG, KAIPEEN E	
			ART UNIT	PAPER NUMBER
			1654	

DATE MAILED: 11/29/2013

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b) (application filed on or after May 29, 2000)

The Patent Term Adjustment to date is 0 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 0 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

**Notices of Allowance and Fee(s) Due mailed between October 1, 2013 and
December 31, 2013**

(Addendum to PTOL-85)

If the "Notice of Allowance and Fee(s) Due" has a mailing date on or after October 1, 2013 and before January 1, 2014, the following information is applicable to this application.

If the issue fee is being timely paid on or after January 1, 2014, the amount due is the issue fee and publication fee in effect January 1, 2014. On January 1, 2014, the issue fees set forth in 37 CFR 1.18 decrease significantly and the publication fee set forth in 37 CFR 1.18(d)(1) decreases to \$0.

If an issue fee or publication fee has been previously paid in this application, applicant is not entitled to a refund of the difference between the amount paid and the amount in effect on January 1, 2014.

Notice of Allowability	Application No. 13/639,087	Applicant(s) PHIASIVONGSA, PASIT	
	Examiner KAIPEEN YANG	Art Unit 1654	AIA (First Inventor to File) Status No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 9/10/2013.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under **37 CFR 1.130(b)** was/were filed on ____.
2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on ____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.
3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-16 and 18-28. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.
4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).
Certified copies:
 a) ☒ All b) ☐ Some *c) ☒ None of the:
 1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.
 2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. ____.
 3. ☒ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).
 * Certified copies not received: ____.

Applicant has **THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE"** of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in **ABANDONMENT** of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ **CORRECTED DRAWINGS** (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date ____.
Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).
6. ☐ **DEPOSIT OF and/or INFORMATION** about the deposit of **BIOLOGICAL MATERIAL** must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding **REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL**.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892) 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date <u>See Continuation Sheet</u> 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material 4. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____.	5. ☒ Examiner's Amendment/Comment 6. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance 7. ☐ Other _____.
--	--

/MARCELA M CORDERO GARCIA/ Primary Examiner, Art Unit 1658	
---	--

Continuation Sheet (PTOL-37)

Application No. 13/639,087

Continuation of Attachment(s) 2. Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date: 1/11/2013, 11/05/2013.

1. The present application is being examined under the pre-AIA first to invent provisions.

DETAILED ACTION

Withdrawn Rejections

2. The applicant's amendment and arguments filed on 9/10/2013 concerning rejection on claims *15 and 16* on the ground of 35 U.S.C. 112(b) or 35 U.S.C. 112 (pre-AIA), second paragraph, as indefinite are persuasive to overcome the rejection.
3. The applicant's amendment and arguments filed on 9/10/2013 concerning rejection on Claims 14-18 under 35 U.S.C. 103(a) as being unpatentable over Shenk et al. and in view of Dinger et al. and Phiasivongsa et al., are persuasive to overcome the rejection.
4. The applicant's amendment and arguments filed on 9/10/2013 concerning rejection on Claim 19 under 35 U.S.C. 103(a) as being unpatentable over Shenk et al. and in view of Dinger et al., Phiasivongsa et al., and further in view of Kawahara et al., are persuasive to overcome the rejection

REJOINDER

5. Claims 14-16 and 18-19 are directed to an allowable product. Pursuant to the procedures set forth in MPEP § 821.04(B), claims 1-13 and 20-28 directed to the process of making or using an allowable product, previously withdrawn from consideration as a result of a restriction requirement, are hereby rejoined and fully examined for patentability under 37 CFR 1.104.

Because all claims previously withdrawn from consideration under 37 CFR 1.142 have been rejoined, the restriction requirement as set forth in the Office action mailed on 2/13/2013 is hereby withdrawn. In view of the withdrawal of the restriction requirement as to the rejoined inventions, applicant(s) are advised that if any claim presented in a continuation or divisional application is anticipated by, or includes all the limitations of, a claim that is allowable in the present application, such claim may be subject to provisional statutory and/or nonstatutory double patenting rejections over the claims of the instant application. Once the restriction requirement is withdrawn, the provisions of 35 U.S.C. 121 are no longer applicable. See *In re Ziegler*, 443 F.2d 1211, 1215, 170 USPQ 129, 131-32 (CCPA 1971). See also MPEP § 804.01.

Any comments considered necessary by applicant must be submitted no later than the payment of the issue fee and, to avoid processing delays, should preferably accompany the issue fee. Such submissions should be clearly labeled "Comments on Statement of Reasons for Allowance."

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to KAIPEEN YANG whose telephone number is (571)270-7178. The examiner can normally be reached on Mon-Fri 8-5 EST.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Cecilia Tsang can be reached on (571) 272-0562. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Application/Control Number: 13/639,087

Page 4

Art Unit: 1654

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

/MARCELA M CORDERO GARCIA/
Primary Examiner, Art Unit 1658

KY 11/2013

22