



No. 13-001846- -00009-0000

Fecha: 2014-09-22 16:12:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

As. 122.923

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 001.846-** solicitud de patente de invención a favor de **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**. Título: **KIT DE PARTES FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE NANOPARTÍCULAS QUE COMPRENDEN UN TAXANO Y UNA ALBÚMINA.**

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. 5487 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 13 de Mayo de 2014.

De manera atenta ponemos a disposición de su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de ocho (8) reivindicaciones, las cuales mantienen total sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente reclamada.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, nos permitimos destacar que el mismo fue objeto de una serie de modificaciones llevadas a cabo con la única intención de aportarle la debida claridad al mismo, logrando a su vez la total distinción de la materia reclamada frente al estado de la técnica.

De esta manera, notará el señor Examinador que la materia previamente descrita en las reivindicaciones 1 a 36, 38 a 40 y 48 a 58 fue completamente retirada del actual pliego reivindicatorio, mediante lo cual se evita hacer referencia a materia exceptuada de patentabilidad o relativa a usos o segundos usos. Así las cosas, se asumen superadas las objeciones respectivas.

Considerando lo anterior, es nuestra intención resaltar que dicho nuevo pliego reivindicatorio corresponde esencialmente a las antiguas reivindicaciones 37 y 41 a 47, las cuales fueron igualmente modificadas de la siguiente manera:

- (i) El encabezado de las nuevas reivindicaciones fue adecuado para definir un “*Un kit de partes farmacéutico*”, lo cual es completamente concordante con el objeto que se pretende proteger.
- (ii) La reivindicación 37 (nueva reivindicación 1) define ahora de manera puntual (i) la proteína transportadora: **albúmina**, y (ii) el agente que modifica la epigenética de una célula: **un agente seleccionado entre decitabina y azacitidina, en donde la azacitidina es adecuada para administración oral**, evitando así incurrir en funcionalidades o imprecisión al momento de definir la presente invención.
- (iii) El término “*aproximadamente*” fue eliminado de la reivindicación 44 (nueva reivindicación 5), por lo cual se asume superada la falta de claridad asociada al uso del mismo.

A la luz de tales modificaciones, afirmamos que el pliego reivindicatorio que ponemos a disposición del señor Examinador constituye una divulgación clara, concisa y por tanto válida de la presente invención, razón por la que solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones que lo perjudican.

Novedad y Nivel inventivo

En opinión del señor Examinador, la patentabilidad de la materia reclamada en el antiguo pliego reivindicatorio se ve perjudicada por las divulgaciones de los siguientes documentos pertenecientes al estado de la técnica:

Tabla 1. Estado de la técnica concerniente a la presente invención.

No	Documento	Título
D1	WO2006089290	<i>"Combinations and modes of administration of therapeutic agents and combination therapy"</i>
D2	US2009105329	<i>"Methods of Treating Cancers with SAHA, Carboplatin, and Paclitaxel and Other Combination Therapies"</i>
D3	US2008213399	<i>"Combination Therapies Using Hdac Inhibitors"</i>
D4	"Annals of Oncology 20: 449-453, 2009"	<i>"Phase II trial of weekly nab (Nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531)"</i>
D5	Journal of clinical oncology. Vol. 28 Number 1	<i>"Carboplatin and Paclitaxel in Combination With Either Vorinostat or Placebo for First- Line Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer"</i>
D6	ANTICANCER RESEARCH 24: 539-546 (2004)	<i>"Histone Deacetylase Inhibitors Enhance Paclitaxel-induced Cell Death in Ovarian Cancer Cell Lines Independent of p53 Status"</i>
D7	Gene Ther Mol Biol Vol 12, 343-387, 2008	<i>"Microtubule-targeted antitumor drugs: chemistry, mechanisms and nanoparticle formulations"</i>
D8	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00842582	<i>"Azacitidine With Carboplatin and Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian Cancer"</i>
D9	Mol Cell Biochem (2010) 342:101-109	<i>"Demethylating agent 5-aza-2- deoxycytidine enhances susceptibility of breast cancer cells to anticancer agents"</i>

En este punto resulta oportuno mencionar que dadas las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio –sobre todo el retiro de las reivindicaciones 1 a 36, 38 a 40 y 48 a 58–, los únicos documentos del estado de la técnica relevantes para el estudio del actual pliego reivindicatorio son los documentos D1, D4 y D7, bajo cuyas enseñanzas la novedad de la presente invención fue cuestionada.

Así pues, procedemos a analizar de manera detallada la caracterización que da lugar a la presente invención y a compararla frente a lo divulgado en dichos documentos D1, D2, D4 y D7, demostrando de esta manera el cabal cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo por parte de la materia ahora reivindicada.

Como primera medida, y a fin de contextualizar dicho análisis, nos permitimos presentar a continuación la reivindicación 37, la cual encabeza el actual pliego reivindicatorio:

“Un kit de partes farmacéutico que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y b) al menos otro agente adicional seleccionado entre decitabina y azacitidina, en donde la azacitidina es adecuada para administración oral.”

Tal y como es posible apreciar y según fue comentado previamente, el alcance de la presente invención fue restringido mediante la mención específica de **albúmina** como proteína transportadora y de **un agente seleccionado entre decitabina y azacitidina, en donde la azacitidina es adecuada para administración oral** como el agente que modifica la epigenética de una célula, con lo cual además de dar solución a los problemas de claridad señalados por el señor Examinador, se logra establecer una clara distinción entre la presente invención y el estado de la técnica.

En este orden de ideas, nos permitimos afirmar que ninguno de los documentos D1, D4 o D7 logra anticipar todas y cada una de las características técnicas que da lugar a la invención ahora reclamada en la nueva reivindicación 1, razón por la que consideramos que la objeción del señor Examinador no se encuentra fundamentada de manera pertinente y por lo cual solicitamos respetuosamente sea retirada.

Como muestra de lo anterior, llamamos la atención sobre el hecho de que ninguno de los citados documentos da a conocer la combinación de *nab*-paclitaxel –fármaco paclitaxel unido a albúmina– con un agente seleccionado entre **decitabina y azacitidina**, lo cual de acuerdo a las modificaciones ya expuestas constituye una característica esencial de la presente invención y que, dadas las deficiencias del estado de la técnica, le atribuye la debida novedad a esta.

Así pues, encontramos que el documento D1 ilustra la aplicación de nanopartículas de *nab*-paclitaxel en combinación con agentes quimioterapéuticos distintos a **decitabina y azacitidina**, en base a lo cual es claro que tal referencia no constituye

sustento suficiente a la objeción manifestada por su Despacho siempre que falla en anticipar la caracterización exacta que da origen a la presente invención.

Por su parte, el documento D4 se limita a divulgar una composición que comprende *nab*-paclitaxel junto a **gemcitabina**, lo cual evidentemente no perjudica la novedad de la presente invención partiendo del hecho de que esta se encuentra definida por un combinación distinta que de ninguna manera se ve anticipada por las enseñanzas de la citada referencia.

De manera similar, el documento D7 se encuentra orientado a una composición que combina *nab*-paclitaxel con **gemcitabina y bevacizumab**, lo cual nuevamente no concuerda con el alcance y sentido de la presente invención, razón por la que dicho documento tampoco desvirtúa de manera contundente la novedad de la misma.

Dicho esto, solicitamos respetuosamente sea reconocida la entera novedad de la invención descrita en la nueva reivindicación 1, la cual no se ve anticipada o siquiera sugerida por las divulgaciones de los documentos D1, D4 y D7 citados por el señor Examinador.

Igualmente, dado que las enseñanzas de las referencias citadas no contemplan de ningún modo la inclusión de **decitabina y azacitidina** en combinación con el agente *nab*-paclitaxel, consideramos que resulta imposible atribuirle cualquier tipo de obviedad a la presente invención dado que precisamente dicha combinación no habría podido ser prevista a la luz de lo descrito en los citados documentos D1, D4 y D7.

De hecho, nos permitimos destacar que si una persona normalmente versada en la materia acudiera a dicho estado de la técnica, esta se vería claramente motivada a desarrollar composiciones que, a pesar de comprender el agente *nab*-paclitaxel, incluirían agentes quimioterapéuticos distintos a los aquí reivindicados, se **alejarían** en definitiva del objeto y alcance de la presente invención.

A manera de ejemplo, solicitamos sea tenido en cuenta que:

- 6
- El documento D1 motiva el desarrollo de una composición que combina *nab*-paclitaxel con **agentes quimioterapéuticos distintos a decitabina y azacitidina**, en base a lo cual afirmamos que la combinación reivindicada no tiene precedentes en el arte previo y por tanto es completamente meritoria del privilegio de patente.

A este respecto, vale la pena destacar que el fármaco azacitidina se menciona vagamente a lo largo de las enseñanzas del documento D1 como parte de una extensa lista de “agentes secundarios” que pueden posiblemente ser incluidos como parte de la composición.

En vista de esto, es evidente que el versado en la materia no contaría con la orientación necesaria para determinar que dicho fármaco azacitidina constituye un agente esencial para la combinación que aquí se reivindica, y por tanto no consideraría incorporarlo de manera definitiva como parte de la presente invención, **alejándose** de todos modos de la misma.

Asimismo, considerando la enorme cantidad de fármacos que se listan en dicho documento D1, es claro que el versado en la materia no contaba con ninguna enseñanza concreta que motivara la elección puntual de **azacitidina** como componente esencial de la presente invención, razón por la que insistimos en que su nivel inventivo no se ve perjudicado por las enseñanzas del citado documento D1.

De cualquier modo, nos permitimos señalar que el documento D1 guarda total silencio respecto a la inclusión de **decitabina** como agente esencial de la composición reivindicada, por lo que concluimos que muy a pesar del sinnúmero de composiciones que podrían derivar de las enseñanzas de dicha referencia –partiendo de la extensa lista de agentes quimioterapéuticos que esta enseña–, la presente invención no habría podido ser desarrollada de manera obvia.

- El documento D4 sugiere fuertemente el desarrollo de una composición que comprende *nab*-paclitaxel y **gemcitabina**, lo cual constituye motivo suficiente para que el versado en la materia opte por mantener tal característica técnica en lugar de modificarla reemplazando dicho agente

quimioterapéutico por **decitabina y azacitidina**, más aún cuando ninguno de dichos dos fármacos se encuentra siquiera contemplado dentro de las divulgaciones de dicho documento D4.

- El documento D7 motiva nuevamente el desarrollo de una composición que comprende *nab*-paclitaxel que esta vez incluye **gemcitabina y bevacizumab**, lo cual nuevamente incita al versado en la materia a mantener dicha caracterización en lugar de llevar a cabo modificaciones como la inclusión de **decitabina y azacitidina**, fármacos que reiteramos no se ven contemplados por dicha referencia.

En vista de lo anterior, concluimos que la materia reclamada en la nueva reivindicación 1 no se ve anticipada, sugerida o motivada de alguna manera por las divulgaciones de los documentos D1, D4 y/o D7, los cuales fallan completamente en poner al alcance del versado en la materia las enseñanzas suficientes para que este, sin necesidad de acudir a la aplicación de su habilidad inventiva, logre alcanzar de manera obvia la presente invención.

Así las cosas, habiendo demostrado el cabal cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo por parte de la reivindicación independiente del actual pliego reivindicatorio, solicitamos sea reconocida la plena patentabilidad de la presente invención y en consecuencia, sean retiradas las objeciones respectivas.

Como comentario final, consideramos pertinente mencionar que la antigua reivindicación 43 –obvia, en opinión del señor Examinador, de acuerdo con lo divulgado en los documentos D8 y D9– corresponde ahora a la nueva reivindicación 4, la cual en función de su dependencia, cuenta con el debido nivel inventivo.

Sin embargo, con el fin de demostrar completamente la patentabilidad de la misma, nos permitimos expresar que los citados documentos D8 y D9 no son de ninguna manera comparables con la presente invención por cuanto dan a conocer composiciones que incluyen paclitaxel simple en lugar de **nanopartículas de paclitaxel o nab-paclitaxel**, las cuales si bien representan una misma entidad química, pueden ser incluso consideradas como fármacos distintos dadas las propiedades físicas, químicas y farmacológicas que se asocian precisamente al tipo de

partícula de dicho fármaco. Es así como llamamos la atención del señor Examinador sobre los siguientes hechos:

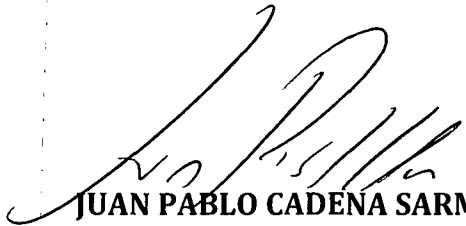
- El paclitaxel simple es habitualmente formulado en combinación con *Cremophor*, agente que –como es bien sabido en el campo técnico–, tiene efectos sobre el paclitaxel y asimismo puede manifestar efectos también con respecto a cualquier otro fármaco adicionado a la composición.
- La unión de paclitaxel a albúmina sérica para la formación de la estructura nanoparticulada específica del *nab*-paclitaxel constituye una **modificación mayor** de la estructura del paclitaxel simple o convencional, por lo cual ambas moléculas no son de ninguna manera comparables.
- La diferencia estructural existente entre el paclitaxel simple o convencional y el *nab*-paclitaxel reivindicado se asocia a aspectos farmacológicos, biodistribución y farmacocinética puntuales, por lo que es claro que ambos fármacos cuentan con **propiedades distintas**.
- En este orden de ideas, resulta imposible considerar que dichos dos fármacos son equivalentes o que pueden ser reemplazados indistintamente en terapias de combinación dado el impacto farmacológico y farmacocinético que tiene la diferencia estructural existente entre el paclitaxel simple o convencional y el *nab*-paclitaxel.

A raíz de lo anterior, afirmamos que partiendo de lo divulgado en los documentos D8 y D9, la persona versada en la materia no habría considerado sustituir el paclitaxel formulado de manera tradicional allí descrito por el *nab*-paclitaxel que aquí se reivindica, hecho que sustenta aún más la entera patentabilidad de la presente invención muy a pesar del arte previo que cita el señor Examinador.

De acuerdo con los argumentos y evidencias aquí expuestos, asumimos demostrada la completa novedad y nivel inventivo de la invención descrita en el actual pliego reivindicatorio, así como la invalidez de todas y cada una de las objeciones emitidas por su Despacho en contra de la patentabilidad de la misma, hecho que deseamos sea reconocido mediante el retiro de las mismas.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos 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.

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

REIVINDICACIONES

1. Un kit de partes farmacéutico que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y b) al menos otro agente adicional seleccionado entre decitabina y azacitidina, en donde la azacitidina es adecuada para administración oral.
2. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el otro agente es azacitidina.
3. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el otro agente es decitabina.
4. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el taxano es paclitaxel.
5. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, en donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor que 200 nm.
6. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4-5, en donde la proteína transportadora es albúmina.
7. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la albúmina es albúmina sérica humana.
8. El kit de partes farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la albúmina es albúmina humana.