

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Solicitud No.: **14-143018**
Patente de Invención: **“POLIPÉPTIDOS DE RECEPTORES
DE ACTIVINA VARIANTES”**
Prioridad: **PCT/US2012/070571**
Solicitante: **AMGEN INC.**

**RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No.3655 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA 12 DE ABRIL DE 2016.**

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 **AMGEN INC.**, domiciliada en One Agen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, Estados Unidos de America; conforme al poder que para todos los efectos relacionados con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho y encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.3655, notificado por fijación en lista de 12 de abril de 2016, y cuya prorroga de termino fue presentada dentro del término legal el 23 de junio de 2016, respetuosamente me permito dar respuesta a los requisitos y objeciones emitidas por la Dirección de Nuevas Creaciones, por tanto me permito manifestar:

Manifestar:

I. En el informe oficial emitido sobre 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 9 a 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que hace referencia a métodos de tratamiento terapéutico.

2. De la solicitud de Patente

a. Título

El título hace referencia a usos y métodos de tratamiento que se consideran materia no patentable de acuerdo con los Art 14 y 20 d) de la Decisión 486. Por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

b. Reivindicaciones (Art 30 D486)

- Las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8 no son claras ya que reclaman una composición farmacéutica, la cual no se encuentra definida por sus componentes y las proporciones de los mismos.
- La reivindicación 2 no se encuentra sustentada en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo, debido a que no existe evidencia del diseño de composiciones farmacéuticas que incluyan polipéptidos vActRIIB con todas reclamadas sustituciones de los residuos en la posición 28, ya que en solo se evidencian pruebas técnicas para composiciones con un polipéptido.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son concisas ya que reclaman una composición que comprende un polipéptido vActRIIB con unas sustituciones de aminoácidos en la posición 28, que ya han sido reclamadas en el polipéptido de la composición descrita en la reivindicación 2. Se sugiere al solicitante evitar reclamar el mismo objeto en varias reivindicaciones.

c. 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: diciembre 19 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008109167	"Variant activin receptor polypeptides and uses thereof"	12/Septiembre/2008
D2	US20100310506	"Immunoconjugates for the Treatment of Tumours"	09/Diciembre/2010

El documento D1¹ divulga variantes de polipéptidos y proteínas solubles del receptor de activina IIB capaces de unirse a inhibir las actividades de la activina A, myostatina o GDF-11.

El documento D2² divulga una composición farmacéutica que comprende un conjugado de una citoquina a un motivo de diana tumoral (TTM).

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

La reivindicación 1 consiste en: "Una composición farmacéutica que comprende i) una proteína aislada que comprende De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga composiciones farmacéuticas que pueden comprender: uno o más polipéptidos vActRIIB.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un agente citotóxico como el documento D2 en la composición divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 6 – 8 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 5 – 8 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

e. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008109167	1 - 4	Novedad
		5 – 8	Nivel Inventivo
D2	US20100310506	5 - 8	Nivel inventivo

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

En atención a las objeciones emitidas por la examinadora, me permito dar respuesta a las objeciones:

a. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD (Art 20 D 486 literal (d))

Se han eliminado las reivindicaciones que se refieren materia no patentable.

b. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Titulo

Teniendo en cuenta que el titulo no cumple con lo establecido en los artículos 14 y 20 de la Decisión 486, se modifica el titulo para que sea:

**“POLIPÉPTIDOS DE RECEPTORES DE ACTIVINA
VARIANTES”.**

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Con el objeto de superar las objeciones contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se adjunta un nuevo pliego de reivindicaciones (1-3), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486. Advirtiéndose que el capítulo reivindicatorio modificado no incluye materia nueva.

c. DETERMINACION DEL ESTADO DE LA TECNICA

El examinador considera que la presente solicitud está afectada por los siguientes documentos:

D1 WO2008109167

D2 US20100310506

Novedad en vista de D1 WO2008/109167:

Aunque D1 menciona que otros agentes terapéuticos pueden ser usados, la parte citada no menciona agentes quimioterapéuticos, sino que discute agentes que se emplearían para aumentar la actividad de la composición de polipéptido mencionada en el documento, tal como la solubilidad, no reduce la degradación, ni aumenta la vida media, ni reduce la toxicidad, ni reduce la inmunogenicidad. En otras palabras, los agentes terapéuticos adicionales no tienen su propio efecto, por ejemplo, en los tumores, como un agente quimioterapéutico, pero en lugar de ello afectan la actividad del polipéptido. De acuerdo con ello, la reivindicación 1 tal y como se ha modificado ahora especifica el agente quimioterapéutico. El soporte para esta modificación se encuentra en la reivindicación original número 5. En D1 no hay agentes terapéuticos específicos enumerados, y no hay más que una mención de que podrían ser empleados, en otras palabras, cualquier agente quimioterapéutico que proporcione su propia acción/efecto sobre el tumor.

El nivel inventivo en vista de D1 WO2008/109167 y D2 US2010/0310506:

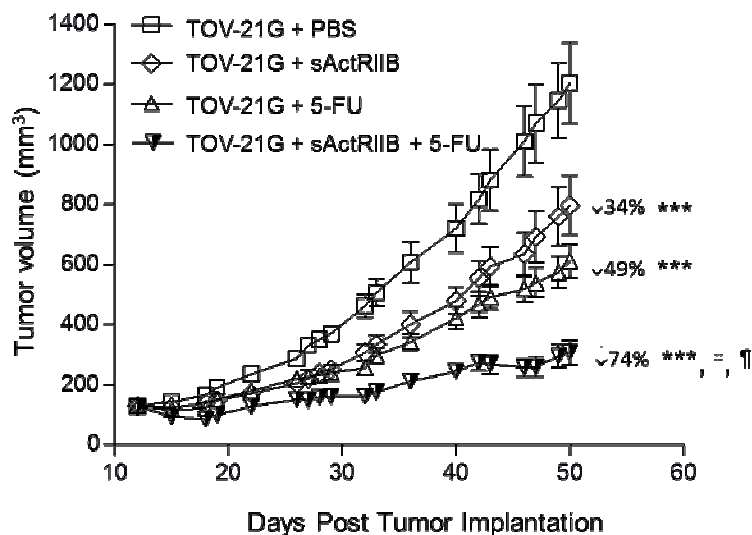
La invención reivindicada incluye una composición farmacéutica que comprende un vActRIIB y un agente quimioterapéutico. La invención reivindicada incluye también usos para un vActRIIB y un agente quimioterapéutico para reducir el tamaño de una masa tumoral en un sujeto. La invención reivindicada incluye también usos de un vActRIIB y un agente quimioterapéutico para tratar el cáncer en un sujeto.

Resultados inesperados

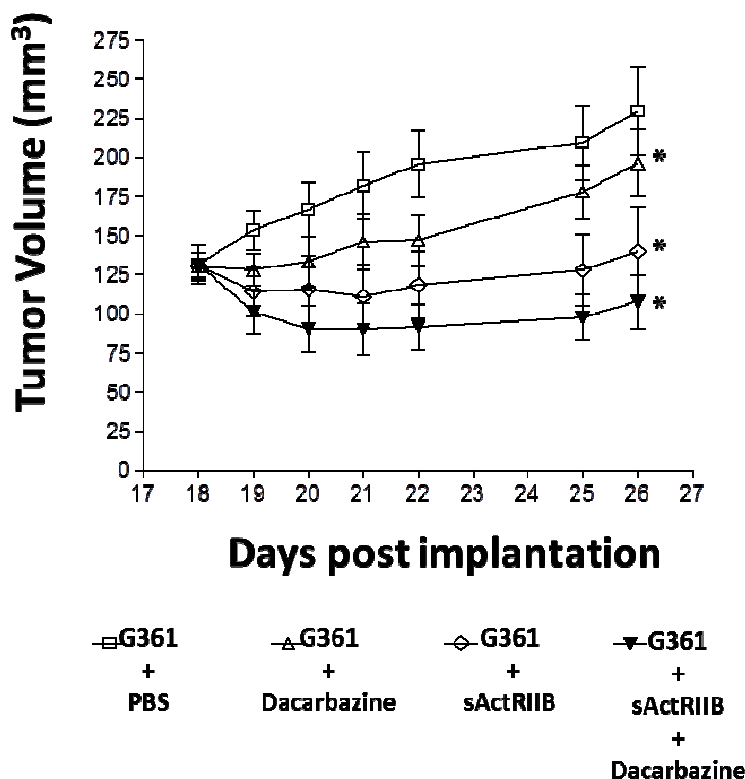
La combinación de vActRIIB y un agente quimioterapéutico tiene efectos beneficiosos inesperados como se indica a continuación.

El Ejemplo 6 de la memoria descriptiva presentada demuestra el efecto de la combinación de vActRIIB y múltiples agentes quimioterapéuticos en múltiples tipos de cáncer.

En primer lugar, el efecto del antagonista de la activina vActRIIB y el agente quimioterapéutico citotóxico 5-fluorouracilo en TOV-21G (cáncer de ovario humano) que produce inhibición del crecimiento tumoral se estudió en ratones lampiños. Los ratones lampiños de xenoinjerto TOV-21G fueron tratados el día 12 posterior a la implantación del tumor con vActRIIB, 5-Fu, o una combinación de vActRIIB y 5-Fu, respectivamente. Los cambios en los volúmenes tumorales se registraron en sentido longitudinal. Se observó que vActRIIB por sí misma redujo el volumen del tumor 34% y el 5-fluorouracilo (5-FU) por sí mismo redujo el volumen del tumor en un 49% (Figura 9A). La combinación de los dos sin embargo redujo el volumen del tumor en un 74% (Figura 9A). La Figura 9A se reproduce a continuación para mayor comodidad de la examinadora.

**Fig. 9A**

Luego se estudió el efecto de vActRIIB y dacarbazina en la inhibición del crecimiento de xenoinjertos de melanoma humano G361 en ratones lampiños. Los ratones lampiños BALB/c se trataron con vActRIIB, dacarbazina, o vActRIIB más dacarbazina. Para el estudio de combinación dacarbazina, los ratones lampiños BALB/c con un implante de xenoinjertos G361 (5x10⁶ células/ratón) se trataron con vActRIIB únicamente (10 mg/kg, SC, 1X/semana), dacarbazina únicamente (4 días consecutivos de inyección IP diariamente de 5 mg/kg), o la combinación de vActRIIB y dacarbazina comenzando en el día 18 posterior a la implantación del tumor. Los volúmenes tumorales se midieron longitudinalmente con calibrador electrónico hasta el día 26 después de la implantación. La figura 9B muestra que la combinación vActRIIB y dacarbazina reduce el volumen del tumor más que el control PBS, la dacarbazina sola, o la vActRIIB sola. La Figura 9B se reproduce a continuación para mayor comodidad de la examinadora.

***Fig. 9B***

Por lo tanto, la combinación de vActRIIB y un agente quimioterapéutico tiene efectos beneficiosos inesperados en la reducción del volumen de los tumores más que el control PBS, el agente quimioterapéutico solo, o la vActRIIB sola. Además, el efecto de la combinación de vActRIIB y el agente quimioterapéutico se demostró mediante múltiples agentes quimioterapéuticos y múltiples tipos de cáncer.

En la acción oficial, la objeción de la Examinadora en la que se indica “... una acción sinérgica no es evidente en la reducción del volumen del tumor debido a la combinación reivindicada, ya que el efecto en la reducción del volumen del tumor es del tipo aditivo, y por lo tanto no puede ser atribuido un efecto

inesperado para el desarrollo de una composición según lo reivindicado por el solicitante.

En consecuencia, la persona experta en la técnica incluiría un agente citotóxico tal como el del documento D2 en la composición descrita en el documento D1 con el fin de lograr el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por eso se considera obvia”.

Estamos respetuosamente en desacuerdo con la Examinadora, aunque el fluorouracilo y la dacarbazina se enumeran en el párrafo [0184] de D2, el párrafo [0185] indica que la forma de realización preferida para el fármaco citotóxico adicional es **doxorrubicina, melfalán o cisplan**. De hecho, el soporte en los ejemplos con los datos de la eficacia se enfoca en estos tres compuestos exclusivamente. No hay evidencia proporcionada en relación con la eficacia de emplear fluorouracilo y/o dacarbazina en D2. De acuerdo con ello, un experto en la materia al momento de seleccionar una terapia basada en los compuestos enumerados en D2, entre los más de 50 compuestos que se enumeran en el párrafo [0184] citado, estaría motivado a seleccionar doxorrubicina, melfalán o cisplan como se sugiere en D2 para tener la mejor opción de éxito y según los datos proporcionados por las pruebas.

En vista de lo anterior, el solicitante considera que la invención reivindicada tiene una actividad inventiva con respecto a la técnica citada.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, consideramos que ni el documento D1 ni D2 afectan las reivindicaciones tal y como han sido modificadas y que se presentan con la presente respetuosa respuesta. En consecuencia consideramos que las nuevas reivindicaciones que se adjuntan no solo son novedosas con respecto a la técnica anterior, sino

que indudablemente involucran un salto inventivo. Es decir, las nuevas reivindicaciones son inventivas definen la materia que se desea proteger, son claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción original y no son anticipadas ni obviamente derivadas del estado de la técnica conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

III. Anexo:

- a. Nuevo capítulo reivindicatorio (1~3).
- b. Artículo FDA Human Equivalent Dose.

IV. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado y los documentos anexos, solicito muy amablemente a su Despacho, llevar a cabo el 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 Consejo Superior de la Judicatura

COD.4134