

Bogotá, 30 de mayo de 2017

Doctor
JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

REF.:	SOLICITANTE:	SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC.
		AMGEN INC.
	TITULO:	"UNA COMPOSICIÓN A BASE DE UN
		RECEPTOR DE ACTIVINA IIB"
	EXPEDIENTE:	NC2016/0006075

RESPUESTA AL EXAMEN DE FORMA NOTIFICADO MEDIANTE EL OFICIO
No. 1169

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades **SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC.** y **AMGEN INC**, me dirijo a usted respetuosamente con el fin de dar respuesta al examen de forma dentro del término legal establecido en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. Poder (Art. 26 literal f) D486)

Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado.

En cumplimiento de las disposiciones establecidas en el artículo 26 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito aclarar que los poderes otorgados por parte de las sociedades **SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC.** y **AMGEN INC**, fueron presentado a esta dirección el 21 de febrero de 2017.

2. TITULO

Se sugiere modificar el título porque la mención "polipéptidos receptores" es muy general en incluye polipéptidos que no se encuentran comprendidos en la solicitud.

De acuerdo con la sugerencia del examinador el solicitante ha modificado el título así: **"UNA COMPOSICIÓN A BASE DE UN RECEPTOR DE ACTIVINA IIB"**.

3. EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD (Art. 20 literales d) D486)

El objeto de las reivindicaciones 17 y 19 no es patentable de acuerdo con el artículo citado de la Decisión 486, toda vez que corresponden a métodos de tratamiento.

De acuerdo con la sugerencia del examinador, las reivindicaciones originales 17 y 19 han sido eliminadas.

4. REIVINDICACIONES (Art. 30 D486)

Con el fin de dar por superadas las objeciones del examinador el solicitante ha modificado el capítulo reivindicatorio y adjunta a este memorial un pliego reivindicatorio modificado de 13 reivindicaciones.

- *“Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque presentan resultados a alcanzar correspondientes a la capacidad de las proteínas de retener la estabilidad bajo ciertas condiciones de temperatura. Se sugiere omitir las referencias a resultados a alcanzar, ya que no corresponden a las características esenciales de la invención”.*

Frente a las objeciones manifestadas por el examinador frente a expresiones que presentan resultados a alcanzar, es el interés del solicitante esperar al examen de fondo para limitar el alcance de la invención.

- *“De igual manera, los términos “al menos” para referirse al porcentaje de estabilidad de las proteínas en las reivindicaciones 1 y 2 y “opcionalmente” en la reivindicación 1 para referirse a la presencia de un agente quimioterapéutico o un segundo agente terapéutico, restan claridad a ambas reivindicaciones y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir el término “al menos” por un valor preciso o un rango concreto y definir si la presencia de agentes terapéuticos o quimioterapéuticos en la reivindicación 1 es taxativa u opcional”.*

Para superar las objeciones del examinador frente al término “opcionalmente”, este ha sido eliminado y ha sido incluida la nueva reivindicación 2, como se muestra a continuación:

“2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición además comprende un agente quimioterapéutico o un segundo agente terapéutico.”

Así mismo, y con el objeto de superar las objeciones frente a la expresión “al menos”, el solicitante la ha eliminado de las reivindicaciones originales 1 y 2, ahora 1 y 3 así como se presenta a continuación:

“1. Una composición que comprende una solución de una proteína, un excipiente, un tampón, y un tensioactivo, donde la composición comprende un pH de 4–12, donde la proteína comprende un polipéptido capaz de ligarse a miostatina, activina A o GDF–11, donde el polipéptido es seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 6, 12, y 14;

(b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2; y

(c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), donde el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2; y

donde la proteína en la composición retiene del 80% al 100% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 1 mes en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 1 mes a –20 °C o –70 °C.”

“3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proteína consiste en la secuencia presentada en la SEQ ID NO:10 a una concentración de 70 mg/mL, el excipiente es 8,8% en peso/volumen (p/v) de sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) de polisorbato 20, y que comprende un pH de 6,7; y donde la proteína en la composición retiene del 90% al 100% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 6 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 6 meses a –20 °C o –70 °C.”

- *Las reivindicaciones 3 a 6 y 14 no son claras porque utilizan términos imprecisos como "al menos" y "opcionalmente" para referirse a valores de pH, concentración de excipientes, concentración del tampón y concentración de la proteína en la composición, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir el término "al menos" por un valor preciso o rango concreto.*

Al igual que en las reivindicaciones originales 1 y 2, la expresión “al menos” ha sido eliminada de las reivindicaciones originales 3 a 6 y 14 correspondientes ahora a las nuevas reivindicaciones 4-7 y 9, como se presenta a continuación:

“4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un pH 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, opcionalmente donde el pH es 4–10, 4–8, o 5–7, opcionalmente donde el pH es 6–7, opcionalmente donde el pH es al menos 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 ó 7.0.

5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el excipiente comprende un azúcar, opcionalmente donde el azúcar es sacarosa, opcionalmente donde la concentración del excipiente en la composición es de 7–11, 8–10, 8–9, 8,8, 7, 8, 9, 10, 11, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,9 ó 9,0% en peso/volumen (p/v).

6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tampón comprende un fosfato, opcionalmente donde el fosfato es fosfato de potasio, opcionalmente donde la concentración del tampón en la composición es de 7–13, 8–12, 9–11, 8, 9, 10, 11 ó 12 mM.

7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico, opcionalmente donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato, opcionalmente donde el polisorbato es polisorbato 20, opcionalmente donde la concentración del tensioactivo es 0,001–0,10, 0,05–0,10, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,010, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 ó 0,10% (p/v).

9. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la concentración de la proteína es 50–90, 60–80, 65–70,

70–75, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 mg/mL.”

De otra parte y en relación a la objeción del examinador frente a la expresión “opcionalmente”, el solicitante desea esperar al examen de fondo y las anterioridades citadas para modificar el capítulo reivindicatorio en este sentido.

Sin embargo, sea esta la oportunidad para expresar al examinador que y en relación a la reivindicación 4, el pH de una composición es importante en química/bioquímica, al por ejemplo, afectar la forma en la cual las composiciones reaccionan (o pueden reaccionar).

Así mismo y de cara a las nuevas reivindicaciones 5, 6 y 7, éstas especifican el excipiente, el tampón y el tensioactivo de la composición de la reivindicación 1.

De manera similar, la nueva reivindicación 9 presenta la concentración de la proteína en la composición de la reivindicación 1.

En consecuencia y con las modificaciones realizadas, las nuevas reivindicaciones comprenden las características técnicas específicas de la composición reivindicada, en la reivindicación independiente 1.

- *Las reivindicaciones 7 a 10 no son claras ni concisas porque no definen las características esenciales del objeto de la solicitud, por el contrario, proporcionan resultados a alcanzar correspondientes a la capacidad de las proteínas de la composición de retener su estabilidad. Se sugiere definir el objeto de la solicitud, es decir la composición, incluyendo la SEQ ID NO de la proteína, la SEQ ID NO, estructura química o nombre IUPAC del excipiente, la SEQ ID NO, estructura química o nombre IUPAC del tampón y la SEQ ID NO, estructura química o nombre IUPAC del tensoactivo. Por otra parte, las reivindicaciones 7 a 10 no son concisas porque repiten materia y tienen el mismo alcance, por lo que se sugiere incluir los elementos comunes en una sola reivindicación.*
- *La reivindicación 11 no es clara porque no presenta las características técnicas del objeto de la solicitud, sino que proporciona formas para determinar la estabilidad de la proteína en la composición. Se sugiere caracterizar la composición, que corresponde a la materia sobre la cual se está solicitando la protección, de acuerdo a lo mencionado anteriormente, es decir, caracterizando sus elementos constitutivos.*

En respuesta a las dos objeciones anteriores, y en correspondencia con lo sugerido por el examinador, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones originales 7 a 11.

- *La reivindicación 18 no es clara porque hace referencia a un procedimiento para producir una proteína, pero no menciona la secuencia lógica de etapas ni las condiciones técnicas en que estas se llevan a cabo. Se sugiere incluir estas características, así como los reactivos necesarios definidos a partir de su estructura química, su nombre IUPAC o su SEQ ID NO, las condiciones fisicoquímicas en que se llevan a cabo las reacciones, la modificación de las células, la extracción y purificación de las proteínas.*

En respuesta a la presente objeción, la reivindicación original 18 modificada, nueva reivindicación 13 ha sido modificada tal y como se presenta a continuación:

“13. Un método para producir una proteína que comprende un polipéptido capaz de ligarse a la miostatina, la activina A, o el GDF-11, donde el método comprende seleccionar el polipéptido del grupo que consiste en: (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 12 y 14; (b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y (c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2; (d) cultivar una línea celular de ovario de hámster chino CS9 modificada por ingeniería genética para expresar la proteína en un cultivo celular; (e) cosechar la proteína del cultivo; y (f) purificar la proteína..”

Después de realizar las modificaciones pertinentes según las observaciones y sugerencias del Examinador y a la luz de los argumentos presentados por el Solicitante, solicito de manera respetuosa se proceda con la publicación de la solicitud y como resultado del mismo, se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76.985

Anexo: Formulario Modificaciones
 Capítulo reivindicatorio modificado
 Primera hoja de la Descripción con nuevo título

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una solución de una proteína, un excipiente, un tampón, y un tensioactivo, donde la composición comprende un pH de 4–12, donde la proteína comprende un polipéptido capaz de ligarse a miostatina, activina A o GDF–11, donde el polipéptido es seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 6, 12, y 14;

(b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y

(c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), donde el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2; y

donde la proteína en la composición retiene del 80% al 100% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 1 mes en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 1 mes a –20 °C o –70 °C.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición además comprende un agente quimioterapéutico o un segundo agente terapéutico.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proteína consiste en la secuencia presentada en la SEQ ID NO:10 a una concentración de 70 mg/mL, el excipiente es 8,8% en peso/volumen (p/v) de sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) de polisorbato 20, y que comprende un pH de 6,7; y donde la proteína en la composición retiene del 90% al 100% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 6 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la

proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 6 meses a -20°C o -70°C .

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un pH de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, opcionalmente donde el pH es 4–10, 4–8, o 5–7, opcionalmente donde el pH es 6–7, opcionalmente donde el pH es 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 ó 7.0.

5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el excipiente comprende un azúcar, opcionalmente donde el azúcar es sacarosa, opcionalmente donde la concentración del excipiente en la composición es de 7–11, 8–10, 8–9, 8.8, 7, 8, 9, 10, 11, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.9 ó 9.0% en peso/volumen (p/v).

6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tampón comprende un fosfato, opcionalmente donde el fosfato es fosfato de potasio, opcionalmente donde la concentración del tampón en la composición es de 7–13, 8–12, 9–11, 8, 9, 10, 11 ó 12 mM.

7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico, opcionalmente donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato, opcionalmente donde el polisorbato es polisorbato 20, opcionalmente donde la concentración del tensioactivo es 0,001–0,10, 0,05–0,10, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,010, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 ó 0,10% (p/v).

8. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:6 o en donde la proteína consiste de la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10.

9. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10, el excipiente es sacarosa, el tampón es tampón fosfato de potasio y el

tensioactivo es polisorbato 20.

10. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la concentración de la proteína es 50–90, 60–80, 65–70, 70–75, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 mg/mL.

11. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el polipéptido comprende la secuencia presentada en la SEQ ID NO:6, el excipiente es 8,8% (p/v) sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) polisorbato 20, y el pH es 6,7.

12. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10 a una concentración de 70 mg/mL, el excipiente es 8,8% (p/v) sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) polisorbato 20, y el pH es 6,7.

13. Un método para producir una proteína que comprende un polipéptido capaz de ligarse a la miostatina, la activina A, o el GDF–11, donde el método comprende seleccionar el polipéptido del grupo que consiste en: (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 12 y 14; (b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y (c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2:

(d) cultivar una línea celular de ovario de hámster chino CS9 modificada por ingeniería genética para expresar la proteína en un cultivo celular;

(e) cosechar la proteína del cultivo; y

(f) purificar la proteína.

TÍTULO

[0001] UNA COMPOSICIÓN A BASE DE UN RECEPTOR DE ACTIVINA IIB

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0002] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisoria U. S. N.º 61/012.104, presentada el 13 de junio de 2014, de la solicitud provisoria U. S. N.º 62/047.995, presentada el 9 de septiembre de 2014, de la solicitud provisoria U. S. N.º 62/058.789, presentada el 2 de octubre de 2014 y de la solicitud provisoria U. S. N.º 62/142.812, presentada el 3 de abril de 2015; la divulgación completa de cada una de éstas se incorpora de este modo en la presente por referencia, en su totalidad, para todo propósito.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0003] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que ha sido presentado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora de este modo por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 10 de junio de 2015, se denomina 29502PCT_CRF_sequencelisting.txt y tiene un tamaño de 83.907 bytes.

ANTECEDENTES

[0004] La familia de proteínas del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) incluye los factores de crecimiento transformante β (TGF- β), las activinas, las proteínas morfogénicas óseas (BMP), los factores de crecimiento nervioso (NGFs), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y los factores de crecimiento y diferenciación (GDFs). Estos miembros de la familia están involucrados en la regulación de un amplio rango de procesos biológicos incluyendo la proliferación celular, la diferenciación y otras funciones.

[0005] El factor de crecimiento y diferenciación 8 (GDF-8), denominado también miostatina, es un miembro de la familia TGF- β expresado en su mayor parte en las células del tejido muscular esquelético adulto y en desarrollo. La miostatina parece tener un rol esencial en el control negativo del crecimiento del músculo esquelético (McPherron et al., Nature (Londres) 387, 83–90 (1997), Zimmers et al., Science 296:1486–1488 (2002)). Se ha demostrado que la antagonización de la miostatina aumenta la masa muscular magra en animales.

[0006] Otro miembro de la familia de proteínas de TGF- β es un factor de crecimiento y diferenciación relacionado, el factor de crecimiento y diferenciación 11 (GDF-11). El GDF-11 tiene aproximadamente 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la

Información



Los documentos independientes han sido subidos exitosamente para el expediente NC2016/0006075.

Ok



Bogotá, D.C., 21 de febrero de 2017

Doctor
JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

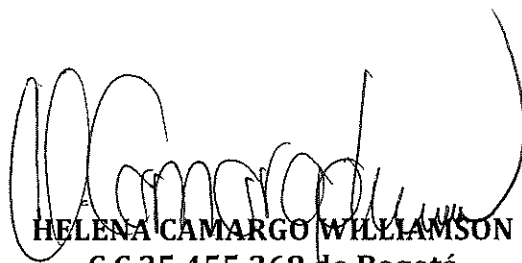
RE.: **SOLICITANTE: SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC. y**
AMGEN INC.
TITULO: "POLIPÉPTIDOS RECEPTORES
FORMULADOS Y MÉTODOS RELACIONADOS"
EXPEDIENTE: NC2016/0006075

PRESENTACIÓN DOCUMENTO DE PODER

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades **SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC. y AMGEN INC.**, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de presentar los correspondientes documentos de poder en relación a la solicitud de la referencia para que sean tenidos en cuenta.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ


HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76985

POWER OF ATTORNEY	PODER
The corporation SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC, at present carrying out its purpose, acting through its legal representative, formed and existing according to the laws of Delaware, with registered offices at 701 Gateway Blvd, Suite 200, South San Francisco, CA 94080, United States of America, hereby appoints Ernesto Cavelier, with TPA 11.519, and/or Helena Camargo Williamson, with TPA 76985 and/or Jaime Herrera Rodriguez, with TPA No. 71.661, and/or Daniel Posse Velasquez, with TPA No. 42.529, and/or Marianne Posse Velasquez, with TPA No. 35.752 and/or Juan Guillermo Ruiz Hurtado, with TPA No. 40.066, and/or Francisco Urrutia Montoya, with TPA No. 27.321, and/or José Alejandro Torres Hernández, with TPA No. 75.372 and/or Alvaro José Rodríguez with TPA No. 79.711 (the "Attorneys"), domiciled at Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogota D.C., Colombia, to jointly or separately, represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to: 1. Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of invention, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, and for registration of transfer of technology contracts; 2. Apply for protection of its copyrights, follow the respective proceedings, obtain, and register them, as well as protect its industrial secrets and know-how; 3. Apply for, follow the respective proceedings, and obtain health agricultural and veterinary registrations and permits for its products, and operating licenses, as well as renewals or extensions	La sociedad SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC actualmente en ejercicio de su objeto social, actuando por medio de su Representante Legal, organizada y existente de acuerdo con las leyes de Delaware, con domicilio en 701 Gateway Blvd, Suite 200, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder especial a Ernesto Cavelier, con TPA 11.519, y/o Helena Camargo Williamson, con TPA 76985 y/o Jaime Herrera Rodríguez, con TPA No. 71.661, y/o Daniel Posse Velásquez, con TPA No. 42.529, y/o Marianne Posse Velásquez, con TPA No. 35.752 y/o Juan Guillermo Ruiz Hurtado, con TPA No. 40.066, y/o Francisco Urrutia Montoya, con TPA No. 27.321, y/o José Alejandro Torres Hernández, con TPA No. 75.372 y/o Álvaro José Rodríguez con TPA No. 79.711 (los "Apoderados") con domicilio en la Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 de Bogotá D.C., Colombia, para que, conjunta o separadamente, la representen ante cualquier entidad, autoridad o persona, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo o judicial, y ante conciliadores, árbitros o tribunales de arbitramento, para obtener y mantener la protección de sus derechos de propiedad industrial y para actuar en defensa de tales derechos, facultándolos para: 1. Solicitar, tramitar y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseññas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones y prórrogas, la cesión de los mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos y para solicitar el registro de contratos de transferencia de tecnología; 2. Solicitar, tramitar, obtener y registrar sus derechos de autor así como la protección de sus secretos industriales y know-how; 3. Solicitar, tramitar y obtener registros sanitarios, agrícolas y veterinarios para sus productos y permisos y licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas, la cesión de los

thereof, assignment of the same, registration of change of name or domicile, and registration of agreements and licenses in relation thereof; 4. File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, consumer protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal, administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor; 5. Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings; 6. Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent; 7. Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions. 8. Grant powers of attorney to law firms abroad who represent the company in order to carry out all intellectual property proceedings required in each of the countries where the company may have an interest. The Attorneys are empowered to carry out all the acts required to finalize the tasks entrusted to them, as well as to receive, desist, substitute and reassume this power of attorney, settle, resign, and in general, for any other act in defense of the rights of the grantor. The grantor shall pay each and every one of the attorneys for the costs, claims, expenses and liabilities of any nature, incurred by each one of the attorneys in	mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos; 4. Ejercer acciones de oposición, observación, reclamo, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal y de las restricciones al comercio, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, así como intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos y de policía, todo lo cual podrá darse en acciones o juicios promovidos por la otorgante o en su contra; 5. Conciliar, cancelar, transigir, comprometer, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, y admitir los hechos del proceso; 6. Ratificar o no la agencia oficiosa; 7. Recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, renunciar y sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren. 8. Otorgar poderes en nombre de la sociedad que representa a las firmas de abogados en el extranjero, para realizar los diferentes trámites de propiedad intelectual que se requieran en cada uno de los países en donde la sociedad tenga interés Los Apoderados quedan facultados para llevar a cabo todas las actuaciones que sean necesarias para llevar a buen término la tarea que les ha sido encomendada, así como para recibir, desistir, sustituir y reasumir este poder, transar, renunciar y en general, para cualquier otra actuación que tienda a defender los derechos de la compañía que represento. El otorgante pagará a cada uno de los apoderados por los costos, reclamaciones, gastos y obligaciones de cualquier naturaleza, en que incurra cada uno de ellos
--	---

POSSE
HERRERA
RUIZ ●●●

29957-29502/CO

relation with this power of attorney and shall ratify and confirm all acts undertaken by the attorneys in relation with this power of attorney, except in the cases of default, negligence or acts carried out in contradiction to the express instructions of the grantor.

This power of attorney shall be ruled and interpreted by the laws of the Republic of Colombia, which govern it in its entirety.

Given and signed at South San Francisco, California, USA today, the 9th of February of 2017.

en relación con este poder y ratificará y confirmará los actos realizados por ellos en relación con este poder, excepto en los casos de incumplimiento, negligencia, o de actos llevados a cabo en contradicción con las expresas instrucciones del otorgante.

Este poder se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, la cual lo regula en su integridad.

Dado y firmado en South San Francisco hoy, 9th de February de 2017.

Signature/Firma Heather T
Heather Turner, Secretary
Santa Maria Biotherapeutics, Inc.

POWER OF ATTORNEY	PODER
The corporation AMGEN INC, at present carrying out its purpose, acting through its legal representative, formed and existing according to the laws of Delaware, with registered offices at One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, United States of America, hereby appoints Ernesto Cavelier, with TPA 11.519, and/or Helena Camargo Williamson, with TPA 76985 and/or Jaime Herrera Rodriguez, with TPA No. 71.661, and/or Daniel Posse Velasquez, with TPA No. 42.529, and/or Marianne Posse Velasquez, with TPA No. 35.752 and/or Juan Guillermo Ruiz Hurtado, with TPA No. 40.066, and/or Francisco Urrutia Montoya, with TPA No. 27.321, and/or José Alejandro Torres Hernández, with TPA No. 75.372 and/or Alvaro José Rodríguez with TPA No. 79.711 (the "Attorneys"), domiciled at Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 of Bogota D.C., Colombia, to jointly or separately, represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to: 1. Apply for, follow the respective proceedings and obtain patent privilege for the national phase in Colombia based in the PCT/US2015/035818 filed on June 15, 2015; 2. File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, and other actions related to rights derived from the above mentioned matter, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal, administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor; 3. Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in	La sociedad AMGEN INC actualmente en ejercicio de su objeto social, actuando por medio de su Representante Legal, organizada y existente de acuerdo con las leyes de Delaware, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder especial a Ernesto Cavelier, con TPA 11.519, y/o Helena Camargo Williamson, con TPA 76985 y/o Jaime Herrera Rodríguez, con TPA No. 71.661, y/o Daniel Posse Velásquez, con TPA No. 42.529, y/o Marianne Posse Velásquez, con TPA No. 35.752 y/o Juan Guillermo Ruiz Hurtado, con TPA No. 40.066, y/o Francisco Urrutia Montoya, con TPA No. 27.321, y/o José Alejandro Torres Hernández, con TPA No. 75.372 y/o Álvaro José Rodríguez con TPA No. 79.711 (los "Apoderados") con domicilio en la Cra. 7 No. 71-52 Torre A Of. 504 de Bogotá D.C., Colombia, para que, conjunta o separadamente, la representen ante cualquier entidad, autoridad o persona, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo o judicial, y ante conciliadores, árbitros o tribunales de arbitramento, para obtener y mantener la protección de sus derechos de propiedad industrial y para actuar en defensa de tales derechos, facultándolos para: 1. Solicitar, tramitar y obtener el privilegio de patente en fase nacional colombiana basada en la PCT/US2015/035818 presentada el 15 de junio de 2015; 2. Ejercer acciones de oposición, observación, reclamo, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, concesión de licencias y demás acciones y recursos relacionados con el derechos derivados del asunto arriba indicado, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, así como intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos y de policía, todo lo cual podrá darse en acciones o juicios promovidos por la otorgante o en su contra; 3. Conciliar, cancelar, transigir, comprometer, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en

the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings; 4. Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent; 5. Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions. 6. Grant powers of attorney to law firms abroad who represent the company in order to carry out all intellectual property proceedings required in each of the countries where the company may have an interest. The Attorneys are empowered to carry out all the acts required to finalize the tasks entrusted to them, as well as to receive, desist, substitute and reassume this power of attorney, settle, resign, and in general, for any other act in defense of the rights of the grantor. The grantor shall pay each and every one of the attorneys for the costs, claims, expenses and liabilities of any nature, incurred by each one of the attorneys in relation with this power of attorney and shall ratify and confirm all acts undertaken by the attorneys in relation with this power of attorney, except in the cases of default, negligence or acts carried out in contradiction to the express instructions of the grantor. This power of attorney shall be ruled and interpreted by the laws of the Republic of Colombia, which govern it in its entirety. Given and signed at Thousand Oaks, California, USA, today, the <u>7</u> of February of 2017.	curso de concesión, y admitir los hechos del proceso; 4. Ratificar o no la agencia oficiosa; 5. Recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, renunciar y sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren. 6. Otorgar poderes en nombre de la sociedad que representa a las firmas de abogados en el extranjero, para realizar los diferentes trámites de propiedad intelectual que se requieran en cada uno de los países en donde la sociedad tenga interés Los Apoderados quedan facultados para llevar a cabo todas las actuaciones que sean necesarias para llevar a buen término la tarea que les ha sido encomendada, así como para recibir, desistir, sustituir y reasumir este poder, transar, renunciar y en general, para cualquier otra actuación que tienda a defender los derechos de la compañía que represento. El otorgante pagará a cada uno de los apoderados por los costos, reclamaciones, gastos y obligaciones de cualquier naturaleza, en que incurra cada uno de ellos en relación con este poder y ratificará y confirmará los actos realizados por ellos en relación con este poder, excepto en los casos de incumplimiento, negligencia, o de actos llevados a cabo en contradicción con las expresas instrucciones del otorgante. Este poder se registrará e interpretará de acuerdo con las leyes de la República de Colombia, la cual lo regula en su integridad. Dado y firmado en _____, hoy, _____ de _____ de 2017.
---	--

Signature/Firma Stuart L. Watt
 Stuart L. Watt
 Vice President, Law and Intellectual Property Officer

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRÁMITE

1. TIPO DE SOLICITUD

☒ **MODIFICACIÓN**

☐ **CORRECCIÓN**

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de invención/PCT
☐ Patente Modelo de Utilidad/PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado Circuitos Integrados

2. DATOS DEL SOLICITANTE

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

SANTA MARIA BIOTHERAPEUTICS, INC.

AMGEN INC.

NOMBRE O DENOMINACIÓN/NOMBRE O RAZÓN SOCIAL COMPLETA

DIRECCIÓN

No. TELÉFONO

CIUDAD

CORREO ELECTRÓNICO

DEPARTAMENTO/ESTADO

NACIONALIDAD O

PAÍS DE RESIDENCIA

LUGAR DE CONSTITUCIÓN

3. DATOS DEL APODERADO

APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	C.C. 35.455.268 de Bogotá	T.P. 76985
DIRECCIÓN	Carrera 7 No. 71-52 Torre A, Piso 5		No. TELÉFONO	3257300
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notipi@phrlegal.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

4. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

EXPEDIENTE No. **NC2016/0006075**

- ☐ Capítulo Descriptivo
- ☒ Capítulo Reivindicatorio
- ☐ Resumen
- ☒ Modificación Título

5. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

- ☐ Cesión/Cambio Solicitante ☐ Cambio de Nombre ☐ Cambio de Domicilio
- ☐ Cambio de Dirección ☐ Nombre Inventor ☐ Momento Publicación
- ☐ Otra: Especifique: _____

6. ANEXOS:

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones y/o correcciones

7. FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
APODERADO
C.C. 35.455.268 T.P. 76985