

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2019/0005115
	Oficio No.:	889
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la solicitante **Biogen MA, Inc.**, doy respuesta al **Oficio No. 889**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

1.1 Modificaciones al capítulo reivindicatorio

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 20 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se modificó la reivindicación 1 para reducir su alcance y limitarla a *“una proteína trap híbrida aislada del ligando del receptor de activina IIB (ActRIIB) que comprende un polipéptido de dominio extracelular del receptor de activina IIB híbrido soluble (ActRIIB-ECD), en donde dicho polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16”*, que está completamente soportada en la descripción.
- La reivindicación 2 es la nueva reivindicación 4.
- La reivindicación 3 ha sido modificada parcialmente y es la nueva reivindicación 2.
- La nueva reivindicación 4 corresponde a la anterior reivindicación 2.

- Las nuevas reivindicaciones 5 y 6 cuentan con pleno sustento en el capítulo descriptivo en la página 9 línea 29 y página 59 línea 22 a pagina 60 línea 7.
- La nueva reivindicación 7 corresponde a la anterior reivindicación 5.
- La nueva reivindicación 8 cuenta con pleno sustento en el capítulo descriptivo en las páginas 9, línea 14 a línea 35, página 58 línea 1 a pagina 60 línea 7.
- Las nuevas reivindicaciones 9 a 13 y 14 a 19 corresponden a las anteriores reivindicaciones 7 a 11 y 19 a 25
- Las reivindicaciones 12 a 18 de han eliminado del capítulo reivindicatorio.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que no amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente y además encuentran soporte en la descripción de la solicitud.

1.2 Título de la solicitud

El Examinador afirma que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, y sugiere modificarlo de la siguiente manera por lo cual se sugiere el título siguiente: “PROTEÍNAS TRAP HÍBRIDAS QUE SE UNEN AL LIGANDO ACTRIIB Y COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN PARA ATROFIA MUSCULAR Y ENFERMEDAD ÓSEA”. Sin embargo, tomando en consideración la sugerencia del señor Examinador el solicitante desea modificarlo de la siguiente manera:

“PROTEÍNAS TRAP HÍBRIDAS QUE SE UNEN AL LIGANDO ACTRIIB Y COMPOSICIONES
QUE LAS COMPRENDEN”

Por lo anterior la objeción realizada sobre el título de la solicitud se debe dar por superada.

2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Las reivindicaciones 12 a 18 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, por lo que se entiende por superada la objeción.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

3.1. La reivindicación 1 fue modificada para ahora limitar su alcance a una proteína trap híbrida aislada del ligando del receptor de activina IIB (ActRIIB) que comprende un polipéptido de dominio extracelular del receptor de activina IIB híbrido soluble (ActRIIB-ECD), en donde dicho polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

3.2. El Examinador afirma que la reivindicación 9 carece de sustento porque no se evidencia la obtención de una composición que comprenda la proteína junto con otro agente. En conexión con lo anterior, se le aclara al Examinador que en el capítulo descriptivo en la página 41, se hace referencia de manera específica a una composición que comprende la proteína reclamada en la presente solicitud, así como la presencia de un segundo agente. Así mismo, se le aclara al Despacho que las reivindicaciones 9 y 10 han sido modificadas con el fin de aportar mayor claridad al nuevo capítulo reivindicatorio eliminando las expresiones que puedan hacer referencia a métodos de tratamiento.

3.3. El Examinador asevera que la reivindicación 20 no es clara porque menciona que el polinucleótido comprende además las secuencias 44 y 118, que corresponden a secuencias de aminoácidos, lo que carece de sentido. En conexión con lo anterior, se aclara que las reivindicaciones han sido modificadas con el fin de caracterizar el polinucleótido por las secuencias de aminoácidos que codifica.

3.4. El Examinador asegura que las reivindicaciones 23 y 24 no son claras porque se encabezan como “una célula hospedadora” o “La célula hospedadora” y sugiere reemplazar por “Una línea celular” o “La línea celular”, de acuerdo con lo mencionado en el capítulo descriptivo. En conexión con lo anterior y tomando en consideración lo sugerido por el señor Examinador, las reivindicaciones en mención han sido modificadas para incluir en el encabezado “una línea celular” de acuerdo con lo expuesto a lo largo del capítulo descriptivo.

4. DIBUJOS Y SECUENCIAS

En relación con la objeción hecha por el Señor Examinador, se aclara que se presenta nuevo listado de secuencias de manera independiente a la descripción bajo la denominación "Listado de secuencias" en el estándar requerido. Así mismo, el Solicitante ha modificado la lista de secuencias para corregir aa84 en SEQ ID NO: 79 de "Phe" a "Met". El soporte a esta modificación se encuentra en el capítulo descriptivo en la página 53 líneas 18 a 21, como sigue a continuación:

"En varias modalidades, el polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 79, en donde los residuos de aminoácidos Q64, E65, F84 de la SEQ 20 ID NO: 1 se remplazaron con los residuos de aminoácidos en las posiciones correspondientes de la SEQ ID NO: 2."

El aminoácido en la posición 84 de SEQ ID NO: 2 es "Met".

5. UNIDAD DE INVENCION

El Examinador en su requerimiento establece que la presente solicitud carece de unidad de invención debido que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es una proteína trap híbrida aislada del ligando del receptor de activina IIB (ActRIIB) que comprende un polipéptido de dominio extracelular del receptor activina IIB híbrido soluble, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2016/108379.

En conexión con la objeción hecha por el señor Examinador, se le aclara a ese Despacho que tal y como se mencionó en el numeral 1.1 del presente memorial, el capítulo reivindicatorio ha sido notablemente modificado con el fin de limitar el alcance de presente invención y restringir la reclamación a una proteína trap híbrida aislada del ligando del receptor de activina IIB (ActRIIB) que comprende un polipéptido de dominio extracelular del receptor de activina IIB híbrido soluble (ActRIIB-ECD), en donde dicho polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En consecuencia, como se reclama actualmente el objeto de la presente invención es claro que cumple con el requisito unidad de invención y que por tanto se debe dar por superada la objeción hecha por el Señor Examinador.

6. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *“ActRIIB-Fc polynucleotides, polypeptides, and compositions”* (US2016/108379), identificado de ahora en adelante como D1.

7. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

7.1. Como se ha expuesto a lo largo del presente memorial, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado con el fin de limitar el alcance de la presente solicitud únicamente a la protección de una proteína trap híbrida aislada del ligando del receptor de activina IIB (ActRIIB) que comprende un polipéptido de dominio extracelular del receptor de activina IIB híbrido soluble (ActRIIB-ECD), en donde dicho polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

7.2. El Examinador dentro de su análisis establece que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la presente invención ya que da a conocer polipéptido soluble de ActRIIB que comprende un dominio extracelular de un polipéptido ActRIIB, un enlazador que une el dominio extracelular del polipéptido ActRIIB a un dominio Fc y donde el dominio extracelular comprende una o más mutaciones en un residuo seleccionados de la secuencia con SEQ ID NO: 4, para el tratamiento de la atrofia muscular y/o enfermedad ósea, este documento también divulga métodos para la generación de mutantes de ActRIIB (Ejemplo 1).

7.3. Como bien admite el Señor Examinador dentro de su análisis la diferencia de la invención reclamada en la reivindicación 1 y el documento D1 consiste en la **SEQ ID NO: 16 que presenta las sustituciones E26Y+E28D+Q29K+L33R** respecto a la SEQ ID NO: 1. Con base en lo anterior, y considerando las modificaciones del nuevo capítulo reivindicatorio es importante resaltar que el estado del arte citado no menciona ni sugiere una proteína trap híbrida que comprenda todas y cada una de las características técnicas esenciales que se reclaman en la proteína de la nueva reivindicación 1.

7.4. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 16 presenta el efecto técnico inesperado que consiste en reducir la unión de BMP9, al mismo que tiempo que retiene la unión de miostatina y activina, tal y como se observa en el ejemplo 3 del capítulo descriptivo en donde se evaluaron las actividades de unión a miostatina y BMP9 de siete proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB.

7.5. En esete Ejemplo 3, se examinaron las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB en comparación con la proteína de fusión ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje para determinar las actividades de unión contra miostatina y BMP9. Los resultados indican que **las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB presentan una reducción notable en la afinidad de unión a BMP9 en comparación con la proteína de fusión ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje**. Una cantidad de **proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB demostraron una disminución drástica de las afinidades de unión a BMP9 que son más de 100 veces más débiles que las de la proteína ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje** y mientras tanto, **conservaron una potente afinidad de unión a la miostatina**, que es similar a la de la proteína ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje. En la Tabla 3, a continuación, se muestra un resumen de los datos de unión preliminares obtenidos mediante análisis Octet Red.

ActRIIB-ECD-polipéptido	Unión a miostatina	Unión a BMP9
Tipo salvaje	+++	+++
AG-0003 (SEQ ID NO: 5)	+++	++
AG-0005 (SEQ ID NO: 7)	+++	+
AG-0006 (SEQ ID NO: 8)	+++	+
AG-0007 (SEQ ID NO: 9)	+++	+
AG-0008 (SEQ ID NO: 10)	+++	++
AG-0014 (SEQ ID NO: 16)	+++	N.D.
AG-0027 (SEQ ID NO: 29)	+++	N.D.

+++ KD $<10^{-8}$ M
 ++ KD: 10^{-6} - 10^{-7} M
 + KD 10^{-4} - 10^{-6} M
 N.D. Unión no detectable

7.6. Así mismo en la Tabla 4, se muestra un resumen de los datos de unión preliminares obtenidos mediante análisis KinExA. Los datos indican que, de manera similar a ActRIIB-Fc de tipo salvaje, las dos proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB ilustrativas **tienen afinidades elevadas tanto por la miostatina como por la activina A** en un intervalo de un único dígito de pM. Sin embargo, **ninguna de las dos proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB muestran unión detectable a BMP9**, en oposición a ActRIIB-Fc de tipo salvaje, que muestra una potente afinidad de unión por BMP9 en el intervalo de un único dígito de pM.

7.7. Así mismo en el Ejemplo 5, se usaron el ensayo de señalización de miostatina/activina A y el ensayo de señalización de BMP9 que se describen en el Ejemplo 4 para cuantificar las actividades de bloqueo de miostatina/activina A y la actividad de bloqueo de BMP9, respectivamente, de las siguientes proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB: AG-0003 (SEQ ID NO: 5), AG-0014 (SEQ ID NO: 16), 30 AG-0023 (SEQ ID NO: 25), AG-0024 (SEQ ID NO: 26), AG-0025 (SEQ ID NO: 27), AG-0027 (SEQ ID NO: 29), AG-0028 (SEQ ID NO: 30), AG-0029 (SEQ ID NO: 31) y AG-0035 (SEQ ID NO: 37).

7.8. Los resultados revelaron que, en comparación con la proteína de fusión ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje, varias de estas proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB conservaron potentes

actividades de neutralización de miostatina y activina A pero tuvieron notables disminuciones en la actividad de neutralización de BMP9. La Figura 3, presenta las actividades de neutralización celular contra miostatina, activina A y BMP9 para dos proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB ilustrativas, AG0014 y AG-0027, en comparación con aquellas de la proteína de fusión ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje testigo.

7.9. Y tal como se muestra en las Tablas 5 y 6, en comparación con la proteína de fusión ActRIIB-ECD-Fc de tipo salvaje (WT ActRIIB-Fc), varias proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB ilustrativas presentaron una reducción drástica de la actividad de neutralización de BMP9 en un ensayo informante celular de Smad1/5/8 BRE-luc, mientras que se conservó una fuerte actividad de neutralización contra la miostatina, activina A y activina B en un ensayo informante celular de Smad2/3 CAGA-luc. La Tabla 5 muestra los valores de IC₅₀ sobre la neutralización celular contra la miostatina, activina A, activina B y BMP9 de AG-0014 y AG-0027, respectivamente, en comparación con los de WT ActRIIB-Fc.

	IC ₅₀ celular (nM)			
	contra miostatina	contra activina A	contra activina B	contra BMP9
WT ActRIIB-Fc (SEQ ID NO: 1)	1.24.	1.27.	1.04.	3.40.
AG-0014 (SEQ ID NO: 16)	0.95.	1.15.	2.10.	N.D.
AG-0027 (SEQ ID NO: 29)	1.14.	1.62.	1.30.	N.D.

N.D.: Actividad neutralización no detectable

Tabla 5.

7.10. La Tabla 6 esboza las actividades de neutralización de BMP9 y miostatina de varias proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB ilustrativas en comparación con las de WT ActRIIB-Fc. En comparación con WT ActRIIB-Fc, las proteínas híbridas AG-0003, AG-0004, AG15 0005, AG-0014, AG-0023, AG-0024, AG-0025, AG-0027 y AG-0028 demostraron una reducción significativa o prácticamente ninguna actividad de neutralización de BMP9 (véase también la Figura 10); AG-0003, AG-0005, AG-0014 y AG-0027 conservaron una actividad de neutralización de miostatina total, mientras que AG-0004, AG-0023, AG-0024, AG-0025 y AG-0028 presentaron una pérdida en la actividad de neutralización de miostatina (véase también la Figura 11). En

general, **estos resultados demuestran la capacidad de varias proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB de bloquear preferentemente la señalización de Smad2/3 mediada por miostatina/activina con un mínimo o ningún impacto en la señalización de Smad1/5/8 mediada por BMP9.**

Tabla 6

	Mutación de dominio extracelular ActRIIB	Actividad de neutralización de BMP9	Actividad de neutralización de miostatina
WT ActRIIB-Fc (SEQ ID NO: 1)	Tipo salvaje	++++	++++
AG-0003 (SEQ ID NO: 5)	F58I+Q64T+E65D +A68E+T69K+E70K +E71D+N72S+Q74E	+/-	++++
AG-0004 (SEQ ID NO: 6)	F58I+Q64T+E65D +A68E+T69K+E70K +E71D+N72S	+/-	++
AG-0005 (SEQ ID NO: 7)	Q64T+E65D +A68E+T69K+E70K +E71D+N72S	-	++++
AG-0007 (SEQ ID NO: 9)	A68E+T69K+E70K +E71D+N72S+Q74E	+++	++
AG-0008 (SEQ ID NO: 10)	A68E+T69K+E70K +E71D+N72S	+++	+++
AG-0014 (SEQ ID NO: 16)	E26Y+E28D+Q29K +L33R	-/+	++++
AG-0027 (SEQ ID NO: 29)	E28D+F58I+E70K	-	++++
AG-0029 (SEQ ID NO: 31)	E28D	+++	++
AG-0024 (SEQ ID NO: 26)	F58I	+++	++++
AG-0023 (SEQ ID NO: 25)	E70K	-	+
AG-0028 (SEQ ID NO: 30)	E28D+E70K	-	+
AG-0025 (SEQ ID NO: 27)	F58I+E70K	-	+++
AG-0035 (SEQ ID NO: 37)	E28D+F58I	+++	+++

++++: Actividad de neutralización total; +++: Actividad de neutralización parcial; ++: Actividad de neutralización débil; +: Actividad de neutralización muy débil; +/-: Poca o ninguna actividad de neutralización; -: Sin actividad de neutralización.

Tabla 6.

7.11. Además, como se puede observar en la página 18 del capítulo descriptivo, los inventores reconocieron que la unión de BMP9 por el ActRIIB de tipo salvaje puede conducir a efectos secundarios no deseados, incluido el sangrado. *“Por tanto, se postula que los sujetos tratados con las proteínas trap híbrida del ligando ActRIIB novedosas descritas en la presente pueden evitar los efectos secundarios de sangrado de encías y nariz que se observan en los sujetos tratados con las moléculas existentes de ActRIIB-Fc que se unen y neutralizan potentemente BMP9”.*

7.12. Adicionalmente, como se expone en el Ejemplo 9 se evaluaron las diferencias entre las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB AG-0014 (SEQ ID NO: 16) y AG-0027 (SEQ ID NO: 29) y ActRIIB-Fc de tipo salvaje de referencia, con una mención especial a su impacto potencial en la integridad vascular y las hemorragias en los lechos ungueales en ratones hembra 129S1/SvImJ. **En los resultados se pudo evidenciar que la proteína de fusión AG-0014 (que comprende SEQ ID NO: 16) está de hecho asociada con una hemorragia reducida en comparación con la proteína de fusión ActRIIB-Fc de tipo salvaje.**

7.13. *“Los resultados del presente ejemplo demuestran que la dosis alta repetida de 5 WT-ActRIIB-Fc administrada SC a 30mg/kg, dos veces por semana, durante 4 semanas, condujo a claras señales de hemorragia en los lechos ungueales de las patas y las glándulas de Brunner en ratones hembra 129S1/SvImJ. En oposición, 4 semanas de dosis alta repetida del tratamiento con AG-0027 o AG-0014 no generó señales de hemorragia en los lechos ungueales en los ratones hembra 129S1/SvImJ. **Por lo tanto, las moléculas trap híbridas del ligando ActRIIB no tuvieron una 10 influencia negativa en la integridad de los vasos sanguíneos como sí la tuvo ActRIIB-Fc de tipo salvaje.** Estos hallazgos demuestran que las moléculas trap híbridas del ligando ActRIIB difieren drásticamente de ActRIIB-Fc de tipo salvaje con respecto a la selectividad in vivo y, a diferencia de ActRIIB-Fc de tipo salvaje que altera la vasculatura, **las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB mantienen la integridad normal de la vasculatura sin interferir con la homeostasis vascular”.***

7.14. En conexión con lo demostrado anteriormente por la proteína de la presente invención, es evidente que el documento D1 no describe ni sugiere ninguna proteína con unión disminuida a BMP9, así como tampoco que la unión de BMP9 deba reducirse, y mucho menos sugiere cómo

lograr ese resultado. Adicionalmente, tampoco enseña cómo hacer las modificaciones necesarias en la secuencia de tipo salvaje de ActRIIB para obtener la SEC ID NO: 16.

7.15. Así mismo, es evidente que la SEC ID NO: 16 comprende las mutaciones E26Y, E28D, Q29K y L33R relativas a la SEC ID NO: 1 de la presente solicitud y ninguna de estas mutaciones se describe en la Tabla 1 del estado del arte citado.

7.16. Por lo tanto, está demostrado que el documento D1 no divulga ni sugiere una proteína trap híbrida con todas y cada una de las características técnicas esenciales que comprende la reclamada actualmente por la presente solicitud. Aun así, si existiera alguna evidencia para derivar de manera obvia la proteína de invención la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para alcanzar de manera obvia los efectos técnico-sorprendentes alcanzados con la proteína de la nueva reivindicación 1.

7.17. Así las cosas, se debe tener en cuenta que D1 no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a obtener y derivar de manera obvia la invención reivindicada en la presente solicitud ni su sorprendente efecto técnico.

7.18. Además, el nivel inventivo de la presente invención también está respaldado por el efecto técnico sorprendente que demostró la proteína de la presente solicitud el cual tampoco es conocido, mencionado ni mucho menos derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado del arte cita por el Señor Examinador.

7.19. En conclusión, amablemente se solicita a su Despacho reconocer que las nuevas reivindicaciones 1 a 20 cumplen con los requisitos de patentabilidad de acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos.

8. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

9. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones.
- Nuevo listado de secuencias.
- Pago de tasa oficial por modificación de capítulo reivindicatorio.

10. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

CMR