124
125

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-**ABBOTT LABORATORIES.**-Solicitud de Patente de Invención para **"PROTEINAS Y AMINO ACIDOS DE SITIO ESPECIFICO MARCADOS ISOTOPICAMENTE Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES Y METODOS PARA PREPARAR DICHAS PROTEINAS, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES".**-Clase C.12.-Expediente número 00-025.250.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado de 13 de Julio de 2000 y a mi memorial de plazo de 24 de Agosto del mismo año.

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, modifico el título de la solicitud para que quede como sigue:

"PROTEINAS Y AMINO ACIDOS DE SITIO ESPECIFICO MARCADOS ISOTOPICAMENTE Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES Y METODOS PARA PREPARAR DICHAS PROTEINAS, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES"

Sobre este particular, atentamente llamo la atención del señor Examinador al hecho de que el título se ha modificado con el fin de incluir los métodos de preparación de los amino ácidos, las proteínas y los precursores bioquímicos resultantes y de esta manera complementarlo y hacerlo consistente con la descripción y las reivindicaciones.

126
126

3. En relación con la objeción del señor Examinador según la cual **"Las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15 y 16, que son independientes una de otras, no parecen mantener el principio de unidad de invención entre sí. Hacer las aclaraciones pertinentes",** atentamente me permito presentar a usted las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

(i) Se ha modificado el preámbulo de las reivindicaciones 3, 5, 14, 15 y 16 para que dependan de la reivindicación 1;

(ii) Se ha modificado el preámbulo de la reivindicación 7 para que dependa de la reivindicación 5;

(iii) Se ha modificado el preámbulo de la reivindicación 8 para que dependa de la reivindicación 3; y

(iv) Se ha modificado el preámbulo de las reivindicaciones 12 y 13 para que dependan de la reivindicación 2;

Sobre este particular, es importante señalar que las modificaciones realizadas en las reivindicaciones objetadas permite observar de manera clara el concepto de unidad inventiva de la presente invención y, por ende, superar la objeción formulada por el señor Examinador.

De hecho, como bien lo puede notar el señor Examinador, **la presente invención se relaciona con aminoácidos leucina, isoleucina y valina marcados isotópicamente con ^{13}C o ^{14}C, los precursores bioquímicos de estos aminoácidos, las proteínas, fragmentos de proteína y polipéptidos que contienen dichos amino ácidos y los métodos de preparación de los amino ácidos, los precursores bioquímicos y las proteínas, fragmentos de proteínas y polipéptidos que contienen**

131
127

dichos amino ácidos, como claramente se establece en el resumen-objeto y finalidad de la invención. De esta manera, todos los objetos o conjunto de invenciones que hacen parte de la presente invención se encuentran perfectamente amparados por el Artículo 15 de la Decisión 344, toda vez que están estrechamente relacionados entre sí para conformar un único concepto inventivo.

Así, **la relación técnica existente entre cada uno de los objetos de la presente invención recae sobre los amino ácidos leucina, isoleucina y valina marcados isotópicamente con ^{13}C o ^{14}C representados de manera general mediante los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1.** Es decir, todos los productos y procedimientos de la presente invención están relacionados por los aminoácidos leucina, isoleucina y valina de la presente invención marcados isotópicamente con ^{13}C y ^{14}C. El señor Examinador puede notar de manera clara esta relación técnica de conformidad con los hechos que se exponen a continuación:

- La reivindicación 1 hace referencia al **compuesto de fórmula general I de donde se derivan los compuestos amino ácidos y precursores bioquímicos de la presente invención**.

- Las reivindicaciones 3 a 6 hacen referencia a **los precursores bioquímicos necesarios para llegar a los aminoácidos de la presente invención**. A este respecto, el Examinador puede notar que los compuestos de fórmulas Ia y Ib corresponden a compuestos limitantes del compuesto de fórmula I. Así, el compuesto de fórmula Ia (reivindicación 3) corresponde a un compuesto de fórmula I en donde R^1=O y R^2=B con m=0. El compuesto de fórmula Ib (reivindicación 5) corresponde a un compuesto de fórmula (I) en donde R^1=NH_2 y adicionalmente se cumple con la condición (i) establecida en la reivindicación 1.

127
128

- Las reivindicaciones 2 y 7 corresponden **a proteínas, fragmentos de proteínas y polipéptidos que contienen los aminoácidos objeto de la presente invención en forma de residuos aminoacil**. En otras palabras, estas proteínas fragmentos de proteína y polipéptidos corresponden al producto de la combinación de los residuos aminoacil objeto de la presente invención.
Particularmente, el compuesto de fórmula IIb de la reivindicación 7 corresponde al compuesto de fórmula Ib de la reivindicación 5 presente en la forma de residuo amino acil para su combinación con otros residuos aminoacil hasta formar la proteína o polipéptido con los residuos aminoacil deseados.

- Las reivindicaciones 8 a 11 corresponden **al método de preparación de los precursores bioquímicos de fórmula Ia como los de la reivindicación 3 de la presente invención**. A este respecto, el señor Examinador puede notar que estos precursores bioquímicos son nuevos y como tal provienen de un procedimiento que es totalmente nuevo. Es decir, para la existencia de los aminoácidos objeto de la presente invención son esenciales los precursores bioquímicos y a su vez, la existencia de estos precursores bioquímicos solamente es posible mediante el procedimiento de las reivindicaciones 8 a 11.

- Las reivindicaciones 12 y 13 protegen los **métodos de preparación de las proteínas, fragmentos de proteína y polipéptidos como los de la reivindicación 2 que contienen determinados residuos aminoacil objeto de la presente invención**. El Examinador puede notar que en estos procesos intervienen los precursores bioquímicos de fórmulas Ia y Ia'' que se derivan de la estructura de fórmula I de la reivindicación 1. Así, el compuesto de fórmula Ia corresponde a un compuesto de fórmula I en

donde R^1=O y R^2=B con m=0. El compuesto de fórmula Ia'' corresponde a un compuesto de fórmula I en donde R^1=O; R^2=B; m=0 y R^3=H.

- La reivindicación 14 protege **el método para la preparación de un compuesto aminoácido específico derivado de la fórmula (I) de la reivindicación** 1 en el cual interviene un precursor bioquímico de fórmula Ia' que también se deriva de la estructura de fórmula I cuando R^1=O; R^2=B; m=0 y R^3= $^nCH_3$. El compuesto a preparar en esta reivindicación corresponde a un compuesto de fórmula I en donde R^1=NH_2; R^2=B; m=0 y R^3= $^nCH_3$.

- La reivindicación 15 protege **el método para la preparación de otro compuesto aminoácido específico derivado de la fórmula (I) de la reivindicación 1** en el cual interviene el precursor bioquímico de fórmula Ia', empleado en la reivindicación 14. El compuesto a preparar en esta reivindicación corresponde a un compuesto de fórmula (I) en donde R^1=NH_2; R^2=B; m=1 y R^3= $^nCH_3$.

- La reivindicación 16 protege el método para la preparación de otro compuesto aminoácido específico derivado de la fórmula (I) de la reivindicación 1 en el cual interviene un precursor bioquímico de fórmula Ia'', , como el empleado en la reivindicación 13. El compuesto a preparar en esta reivindicación corresponde a un compuesto de fórmula (I) en donde R^1=NH_2 y R^2=A.

Por consiguiente, teniendo en cuenta **las modificaciones realizadas en el preámbulo de las reivindicaciones objetadas y los argumentos expuestos anteriormente, se demuestra claramente la relación técnica que se conserva entre las reivindicaciones de la presente invención de tal forma que existe claramente el concepto de unidad inventiva entre ellas, el cual consiste en la presente invención en la**

relación de todas las reivindicaciones con los aminoácidos leucina, isoleucina y valina marcados isotópicamente con ^{13}C o ^{14}C. De esta manera, **todos los productos, precursores bioquímicos y los métodos de preparación de los mismos involucran dichos amino ácidos marcados isotópicamente con ^{13}C y ^{14}C y no cualquier otro tipo de aminoácidos diferente.**

En consecuencia, de conformidad con lo expuesto anteriormente, atentamente solicito al señor Examinador aceptar las reivindicaciones como han sido modificadas.

4. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Nuevo resumen-objeto y finalidad de la invención en el cual se ha modificado el título de la invención, como se expuso anteriormente;

(2) Nuevas páginas 2, y 28 a 38 de la descripción y las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas en las cuales:

(a) Se ha modificado la página 2 de la descripción con el fin de incluir el nuevo título de la invención, como se expuso anteriormente; y

(b) Se han modificado las reivindicaciones 3, 5, 7, 8, 12, 13, 4, 15, 16 como anteriormente se explicó.

(3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de las fórmulas presentes en la reivindicación 1, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;

(4) Nuevo extracto en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado,** en el cual se incluye el nuevo título de la solicitud; y

(5) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizados hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 151936 de 18 de Abril de 2000, junto con la traducción oficial número 042, también debidamente legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 047917 de 24 de Abril de 2000 correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

5. En relación con las modificaciones hechas a las reivindicaciones 3, 5, 7, 8, 12, 13, 4, 15, 16 en este memorial atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

(a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de la objeción formulada por el señor Examinador, tal y como se modificaron estas reivindicaciones, dichas modificaciones fueron **formuladas de buena fe.**

(b) En virtud de la discrepancia del solicitante con la objeción del señor Examinador de conformidad con las modificaciones debidamente presentadas, es deseo del solicitante insistir en que estas modificaciones sean aceptadas como **respuesta** a la objeción formulada.

(c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos y modificaciones desarrollados para esta objeción no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.**

(d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las modificaciones presentadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar.

(e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 - 6o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 212 6426 - 235 88 46 - 346 1279 345 8042
BOGOTA - COLOMBIA S.A.

ABBOTT LABORATORIES

SOLICITUD DE PATENTE

EXPEDIENTE No. 00-025.250

ARTE FINAL

Folio 13/02

Luis Tirso 6x6 cm y 12x12 cm
Fuente Schneidler pantone
y Helvetica 45 pantone

13+

PROTEINAS Y AMINO ACIDOS DE SITIO ESPECIFICO MARCADOS ISOTOPICAMENTE Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES Y METODOS PARA PREPARAR DICHAS PROTEINAS, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Se presentan valina, leucina e isoleucina de sitio específico, marcados isotópicamente y precursores biosintéticos para estos amino ácidos. Los amino ácidos están marcados con ^{13}C o ^{14}C en el átomo(s) de carbono del grupo metilo más alejado al grupo carboxilo. También se revelan los precursores bioquímicos de estos amino ácidos marcados, ácido 2-ceto-4-(^{n}C)- butírico y ácido 2-ceto-3-(^{n}C-metil)-4-(^{n}C)- butírico en los cuales n, en cada ocurrencia, es 13 ó 14.

También se revelan proteínas, fragmentos de proteínas y polipéptidos que contienen estos amino ácidos de sitio específico marcados isotópicamente, y los métodos para la preparación de los precursores bioquímicos, los amino ácidos y las proteínas, fragmentos de proteínas y polipéptidos.

PROTEINAS Y AMINO ACIDOS DE SITIO ESPECIFICO MARCADOS ISOTOPICAMENTE Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES Y METODOS PARA PREPARAR DICHAS PROTEINAS, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS RESULTANTES

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos de sitio específico isotópicamente marcados y los procesos para su preparación. Mas particularmente, la presente invención tiene que ver con precursores bioquímicos de sitio específico isotópicamente marcados de leucina, isoleucina y valina, los amino ácidos *per se*, proteínas, fragmentos de proteínas o polipétidos hechos a partir de allí isotópicamente marcados y los métodos relacionados para su preparación.

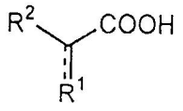
Antecedentes de la Invención

Una técnica recientemente desarrollada para el descubrimiento de guías para nuevas drogas involucra el uso de espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) para descubrir compuestos que se unan a una molécula objetivo particular tal como una proteína (*ver*, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nos: 5,698,401 y 5,804,390, a Fesik, *et. al.*). La técnica involucra la determinación de un plantilla espectro de correlación bi-dimensional $^{15}N/^{1}H$ por RMN de una proteína en la cual los sitios de átomos de hidrógeno han sido isotópicamente enriquecidos con ^{15}N. Este plantilla espectro de correlación es obtenido de la proteína en ausencia de cualquier

143
135

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

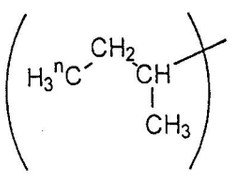


I

o la sal resultante, donde:

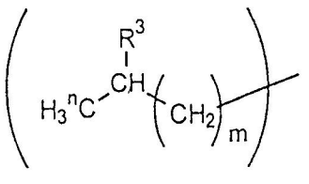
R^1 es oxigeno o NH_2;

R^2 es seleccionada entre un grupo consistente en:



A

y



B

donde R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$;

el enlace de línea punteada representa un segundo enlace valencia;

m es cero o uno;

y n, en cada ocurrencia es 13 ó 14;

con las condiciones de que:

i) cuando R^1 es NH_2, el segundo enlace de valencia representado por el enlace de línea

144
137

punteada a R^1 está ausente y el hidrógeno unido al enlace de línea punteada está presente;

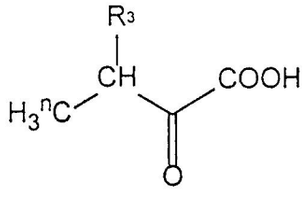
ii) cuando R^1 es oxigeno, el segundo enlace de valencia, representado por el enlace de línea punteada a R^1 está presente y el átomo de hidrógeno unido al enlace de línea punteada está ausente.

iii) cuando R^1 es oxigeno, R^2 es B y m es cero; y

iv) cuando R^1 es NH_2, R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$.

2. Una proteína, fragmento de proteína o polipéptido que contiene un residuo aminoacil derivado de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R^1 es $-NH_2$.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia



Ia

o la sal resultante, donde R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$ y n, en cada ocurrencia es 13 ó 14.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 seleccionado entre un grupo consistente en:

145
135

ácido 2-ceto-4-(^{13}C)- butírico;

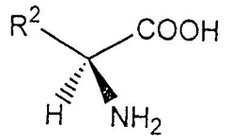
ácido 2-ceto-3-(^{13}C-metil)-4-(^{13}C)- butírico;

ácido 2-ceto-4-(^{14}C)- butírico;

ácido 2-ceto-3-(^{14}C-metil)-4-(^{14}C)- butírico;

o las sales resultantes.

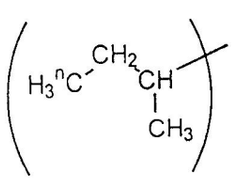
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib



Ib

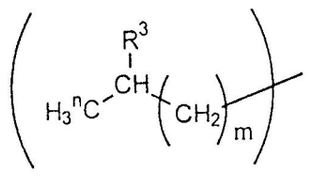
donde

R^2 es seleccionado entre un grupo consistente en:



y

A



,

B

donde R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$; m es cero o uno; y n, en cada ocurrencia, es 13 o 14.

6. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 5 seleccionado entre un grupo consistente en:

ácido L-2-amino-3-metil-5-(^{13}C)- pentanóico;

ácido L-2-amino-3-metil-5-(^{14}C)- pentanóico;

ácido L-2-amino-3-(^{13}C-metil)-5-(^{13}C)- butanóico;

ácido L-2-amino-3-(^{14}C-metil)-5-(^{14}C)- butanóico;

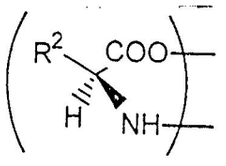
ácido L-2-amino-4-(^{13}C-metil-5-^{13}C)- pentanóico;

y

ácido L-2-amino-4-(^{14}C-metil-5-^{14}C)- pentanóico;

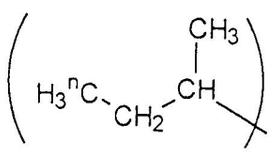
o las sales resultantes

7. Una proteína, fragmento de proteína o polipéptido que contiene uno o más residuos aminoacil derivados de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, que tiene la fórmula IIb



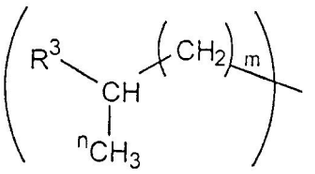
IIb

donde R^2 es seleccionado entre un grupo consistente



A

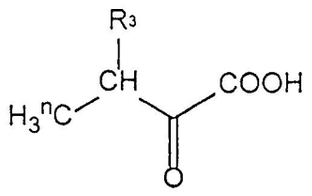
y



B

donde R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$; m es cero o uno; y n, en cada ocurrencia, es 13 o 14.

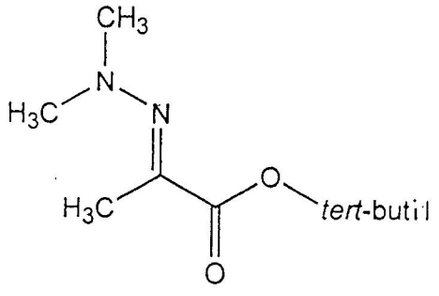
8. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 3:



Ia

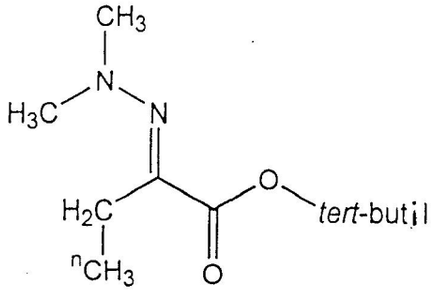
o la sal resultante, donde R^3 es seleccionado entre un grupo consistente en hidrógeno y $^nCH_3$, y n en cada ocurrencia es 13 o 14.
que comprende:

a) reaccionar el compuesto de fórmula IV



IV

con yoduro de metilo isotópicamente marcado ($H_3{}^nCI$) para producir un compuesto de fórmula V.



V

148
141

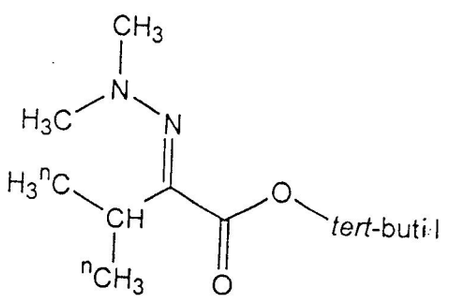
y

b) remover los grupos éster *terc*-butilo y dimetilhidrazino para producir ácido 2-ceto-4-(^{n}C) butírico.

9. Un método de acuerdo a la reivindicación 8, que además comprende la conversión en sal del producto de reacción del paso b).

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende

c) reaccionar el producto del paso b) con yoduro de metilo isotópicamente marcado ($H_3{}^{n}Cl$), donde n es 13 o 14, para producir un compuesto de fórmula VI.



VI

y

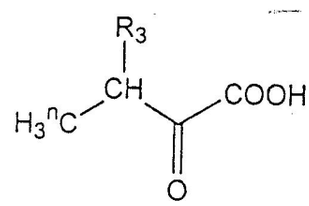
d) remover los grupos éster *terc*-butilo y dimetilhidrazino para producir ácido 2-ceto-3-(^{n}C-metil)-4-(^{n}C) - butírico.

11. Un método de acuerdo a la Reivindicación 10, que además comprende la conversión en sal del producto de reacción del paso d).

12. Un método para la preparación de una proteína, fragmento de proteína o polipéptido como el de la reivindicación 2 que contienen al menos un residuo amino acil, seleccionado entre el grupo consistente en 4-(^{n}C-metil)-5-(^{n}C)- leucil, 5-(^{n}C)-isoleucil, y 3- (^{n}C-metil)-4-(^{n}C)-valil, el cual comprende:

a) modificar genéticamente un microorganismo adecuado para expresar dicha proteína, fragmento de proteína o polipéptido;

b) cultivar dicho microorganismo modificado genéticamente en un medio nutriente que contiene un compuesto de fórmula Ia:



Ia

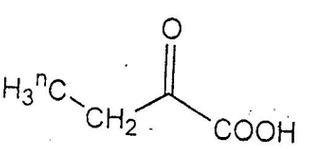
ó la sal resultante, donde n en cualquier ocurrencia, es 13 o 14, y R^3 es hidrógeno o $^nCH_3$; y

c) aislar dicha proteína, fragmento de proteína o polipéptido.

13. Un método para la preparación de un proteína, fragmento de proteína o polipéptido como el de la reivindicación 2, que contienen al menos un residuo aminoacil 3-metil-5-(^{n}C)-isoleucil,
que comprende:

a) modificar genéticamente un microorganismo adecuado para expresar dicha proteína, fragmento de proteína o polipéptido;

b) cultivar dicho microorganismo modificado genéticamente en un medio nutriente que contiene un compuesto de fórmula Ia"



Ia"

ó la sal resultante, donde n en cualquier ocurrencia, es 13 o 14, y

c) aislar dicha proteína, fragmento de proteína o polipéptido.

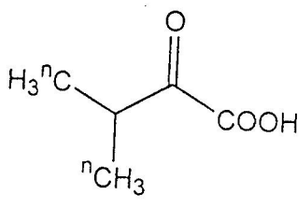
14. Un método para la preparación de un compuesto acorde con la reivindicación 1, el cual es el ácido-2-amino-3-(^{n}C-metil)-4-(^{n}C)- butírico, en donde el método comprende:

151

144

a) modificar genéticamente un microorganismo adecuado para expresar un homopolímero de valina;

b) cultivar dicho microorganismo modificado genéticamente en un medio nutriente que contiene un compuesto de fórmula Ia'



Ia'

ó la sal resultante, donde n, en cualquier ocurrencia, es 13 o 14;

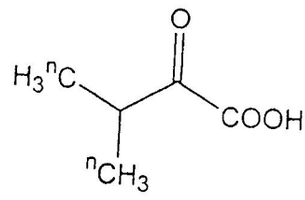
c) aislar el homopolímero de valina expresado por dicho microorganismo genéticamente modificado; y

d) fragmentar dicho homopolímero para producir ácido 2-amino-3(^{n}C-metil)-4-(^{n}C)- butírico.

15. Un método para la preparación de un compuesto acorde con la reivindicación 1, el cual es el ácido 2-amino-4-(^{n}C-metil)-5-(^{n}C)-pentanóico, en donde el método comprende:

a) modificar genéticamente un microorganismo adecuado para expresar un homopolímero de leucina;

b) cultivar dicho microorganismo modificado genéticamente en un medio nutriente que contiene un compuesto de fórmula Ia'



Ia'

ó la sal resultante, donde n, en cualquier ocurrencia, es 13 o 14;

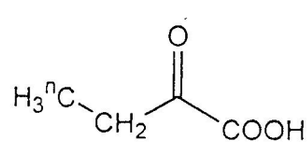
c) aislar el homopolímero de leucina expresado por dicho microorganismo genéticamente modificado; y

d) fragmentar dicho homopolímero para producir ácido 2-amino-4-(^{n}C-metil)-5-(^{n}C)- pentanóico.

16. Un método para la preparación de un compuesto acorde con la reivindicación 1, el cual es el ácido 2-amino-3-metil-5-(^{n}C)- pentanóico, en donde el método comprende:

a) modificar genéticamente un microorganismo adecuado para expresar un homopolímero de isoleucina;

b) cultivar dicho microorganismo modificado genéticamente en un medio nutriente que contiene un compuesto de fórmula Ia"



Ia"

ó la sal resultante, donde n, en cualquier ocurrencia, es 13 o 14;

c) aislar el homopolímero de isoleucina expresado por dicho microorganismo genéticamente modificado; y

d) fragmentar dicho homopolímero para producir ácido 2-amino-3-metil-5-(^{n}C)- pentanóico.

154
147

TRADUCCION OFICIAL No. 042

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Marzo 10, 2000

EL PRESENTE CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO ANEXO ES FIEL COPIA TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EN ABRIL 9 ,1999:

Por la autoridad del COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

Firmado: **N. WOODSON**

Funcionario que certifica

Sello en papel dorado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

Sello de Consulado General de Colombia en Washington

BAJA BALBUENA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
DEB. DE JUSTICIA 211

155
148

MRD	**04-19-1999**	**Departamento de Comercio de Los Estados Unidos** **Oficina de Patentes y Marcas**
2. 9. 99	**101013200**	

El honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales anexos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que traspasa(n):

David J. Augeri
Stephen W. Fesik

¿Nombres adicionales de parte(s) que traspasa(n)? **No**

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre: **Abbott Laboratories**
Dirección Interna: **AP6D/0377**
Calle: **100 Abbott Park Road**
Ciudad: **Abbott Park**
Estado: **IL**
Código Postal: **60064-6050**

¿Nombres y direcciones adicionales anexos? **(en blanco)**

3. Naturaleza del traspaso:

MARIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINJUSTICIA 3238

X Traspaso

Fecha de firma: **(en blanco)**

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente:

Si este documento se registra junto con una nueva solicitud, la fecha de firma de la solicitud es: **(en blanco)**

A. Solicitud de patente No.(s): **09/229517**

¿Números adicionales anexos? **No**

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe dirigirse la correspondencia concerniente al documento:

Nombre: **Steven F. Weinstock**
Dirección: **D-377 AP6D**
Calle: **100 Abbott Park Road**
Ciudad: **Abbott Park**
Estado: **IL**
Código Postal: **60064-6050**

6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: **1**

7. Total derechos **(37 CFR 3.41) ..... $ 40.00**

X Autorizado para cargar a cuenta de depósito

ANNA SALAMANCA DE ADRIEU
TRADUCTORA OFICIAL
DES. JURISPRUDENCIA 3288

8. Número de cuenta de depósito: **01-0025**

9. Declaración y firma

Según mi leal saber y entender, la anterior información es verdadera y correcta y cualquier copia anexa es copia fiel del documento original.

Nombre de la persona que firma: **Janelle D. Strode**

Firma: **(Firma ilegible)**

Fecha: **Abril 9,1999**

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: **3**

SANTA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MIN. JUSTICIA 3288

Serie No:

Fecha registro:

Caso No: 6470.US.01

TRASPASO

Por Un Dólar ($1.00) y por otras consideraciones valederas recibidas de Abbott Laboratories, una corporación organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois y con oficinas principales en Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, Stephen W. Fesik de Gurnee, Illinois; y David J. Augeri de Kenosha, Wisconsin, en los Estados Unidos de América, inventores y propietarios de una invención titulada PROTEINAS MARCADAS ISOTOPICAMENTE EN UN SITIO ESPECIFICO, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS DE LOS MISMOS a la cual ha sido asignado el caso de Apoderado No. 6470.U.S.01 como se establece en la solicitud firmada por nosotros, que ha sido registrada el (fecha en blanco) y se le ha dado el No. de Serie de los Estados Unidos (en blanco), por el presente, vendemos, traspasamos, y transferimos a Abbott Laboratories, todos los derechos, títulos e intereses, para los Estados Unidos de América y sus territorios, y para todos los países y territorios extranjeros, en y para dicha invención (incluyendo la solicitud de patente arriba mencionada y cualesquiera equivalentes extranjeras de la misma, toda continuación, continuación parcial, o división de la misma, y toda patente, reemisión, extensión o nuevo examen con base en la misma); y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier patente de invención sobre dicha invención a Abbott Laboratories de conformidad con el presente; este traspaso se hace bajo el acuerdo de que tenemos plenos poderes para hacer el mismo, y también que el derecho traspasado no está afectado por ninguna concesión, licencia u otro derecho dado anteriormente, y que

ANNA SALAMANCA DE ACNEU
TRADUCTORA OF...
REG. MINJUSTICIA ...

realizaremos cualquier otro acto legal que desee este cesionario en el procesamiento de dicha solicitud, y cualquier otra solicitud, de los Estados Unidos o extranjera, que pueda ser presentada por nosotros o en nuestro nombre sobre dicha invención.

Firmado por nosotros en las fechas que se exponen a continuación.

Firmado: Stephen W. Fesik 3/18/99

Firmado: David J. Augeri 3/18/99

Registrado: **04/9/99**

KATIA SALAZIANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
DES MINJUSTICIA 3211

160
153

Serie No:

Fecha registro:

Caso No: 6470.US.01

TRASPASO

Por Un Dólar ($1.00) y por otras consideraciones valederas recibidas de Abbott Laboratories, una corporación organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois y con oficinas principales en Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, Stephen W. Fesik de Gurnee, Illinois; y David J. Augeri de Kenosha, Wisconsin, en los Estados Unidos de América, inventores y propietarios de una invención titulada PROTEINAS MARCADAS ISOTOPICAMENTE EN UN SITIO ESPECIFICO, AMINO ACIDOS Y PRECURSORES BIOQUIMICOS DE LOS MISMOS a la cual ha sido asignado el caso de Apoderado No. 6470.U.S.01 como se establece en la solicitud firmada por nosotros, que ha sido registrada el (fecha en blanco) y se le ha dado el No. de Serie de los Estados Unidos (en blanco), por el presente, vendemos, traspasamos, y transferimos a Abbott Laboratories, todos los derechos, títulos e intereses, para los Estados Unidos de América y sus territorios, y para todos los países y territorios extranjeros, en y para dicha invención (incluyendo la solicitud de patente arriba mencionada y cualesquiera equivalentes extranjeras de la misma, toda continuación, continuación parcial, o división de la misma, y toda patente, reemisión, extensión o nuevo examen con base en la misma); y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas expedir cualquier patente de invención sobre dicha invención a Abbott Laboratories de conformidad con el presente; este traspaso se hace bajo el acuerdo de que tenemos plenos poderes para hacer el mismo, y también que el derecho traspasado no está afectado por ninguna concesión, licencia u otro derecho dado anteriormente, y que

ANA SALAMANCA DE ASREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. SIN JUSTICIA 3288

461
154

realizaremos cualquier otro acto legal que desee este cesionario en el procesamiento de dicha solicitud, y cualquier otra solicitud, de los Estados Unidos o extranjera, que pueda ser presentada por nosotros o en nuestro nombre sobre dicha invención.

Firmado por nosotros en las fechas que se exponen a continuación.

Firmado: Stephen W. Fesik 3/18/99

Firmado: David J. Augeri 3/18/99

Registrado: **04/9/99**

ANNA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. SUPREMA JUSTICIA 2258

462
155

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE, Saludo:

Certifico que el documento anexo al presente está sellado con el Sello de la Oficina de Marcas y Patentes, del Departamento de Comercio, Estados Unidos de América, y que dicho Sello merece plena fe y crédito.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, Strobe Talbott, actuando como Secretario de Estado, he ordenado que se estampe el sello del Departamento de Estado y que el Funcionario Asistente de Autenticaciones de dicho Departamento suscriba mi nombre en el presente documento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, el día 28 de marzo, 2000.

Firmado: **Strobe Talbott**
Actuando como Secretario de Estado

Por: (Firma ilegible)
Funcionario Asistente de Autenticaciones
Departamento de Estado

Sello en relieve: Departamento de Estado, Estados Unidos de América – con el escudo de los Estados Unidos en el centro.

KARLA SALAMANCA DE ADRUD
TRADUCTORA OFICIAL
DES MANIFESTACION

* El Departamento no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento adjunto.

Este certificado no es válido si se altera o modifica en cualquier forma.

Hay sello del Consulado de Colombia en Washington.

CONSULADO DE COLOMBIA

WASHINGTON, D.C.

No. 903

CERTIFICA la autenticidad de la firma y funciones del señor **Patrick O. Hatchett ,** como funcionario de autenticaciones del Departamento de Estado.

Fecha: abril 11, 2000.

Firmado: **JAQUELINE ESPITIA ARIAS**

Vicecónsul

Hay sello del Consulado de Colombia en Washington.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **JAQUELINE ESPITIA**, bajo el número 151936, el día 18 de abril, 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones

Santafé de Bogotá

ANNA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MIN. JUSTICIA 1983

CONSULADO DE COLOMBIA

WASHINGTON, D.C.

164
157

No. 903

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK. O. HATCHETT.

quien el día XXXXXX 25 DE MARZO DEL 2000

desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con TRASPASO.

Dado en Washington, D.C. a los ONCE (11) días del mes de

ABRIL. del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7

Pagado Derecho Consular 15

Total 22

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

JAQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

36

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Jacqueline Espitia
15 1936
ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 APR 18 A 10:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
CANCILLERIA DE BOGOTA D.C.

JOCE LLOYD ABBOTT & CO.

0032139-2

United States of America

00025250
164
165
158



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:



I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Patent and Trademark Office, Department of Commerce, United States of America, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twenty-fifth day of March, 2000.

Acting Secretary of State

By

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68–69; 22 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document,the Department assumes no responsibility.

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

WASH

166-
159

A 219162

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 10, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON APRIL 09, 1999.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. WOODSON
Certifying Officer

160

04-19-1999

101013200

FORM PTO-1595
(Rev. 6-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

Tab settings ⇨ ⇨ ⇨ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):
David J. Augeri
Stephen W. Fesik
MRD 2-9-99
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies):
Name: Abbott Laboratories
Internal Address: AP6D/0377
Street Address: 100 Abbott Park Road
City: Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050
Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☐ No

jc525 U.S. PTO 09/289517 04/09/99

3. Nature of conveyance:
☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date:

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:
A. Patent Application No.(s)
09/289517
B. Patent No.(s)
Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:
Name: Steven F. Weinstock
Internal Address: D-377 AP6D
Street Address: 100 Abbott Park Road
City Abbott Park State: IL ZIP: 60064-6050

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) ..... $ 40.00
☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:
01-0025
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.
Janelle D. Strode — Name of Person Signing
Janelle D. Strode — Signature
April 9, 1999 — Date
Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 3

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20231

04/16/1999 DNGUYEN 00000440 010025 09289517
01 FC:581 40.00 CH

WASHINGTO

SERIAL NO:
DATE FILED:
DOCKET NO.: 6470.US.01

ASSIGNMENT

For One Dollar ($1.00) and other valuable consideration received from Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and place of business at Abbott Park, County of Lake, State of Illinois, United States of America, Stephen W. Fesik of Gurnee, Illinois; and David J. Augeri of Kenosha, Wisconsin. in the United States of America, inventors and owners of an invention entitled Site-Specific Isotopically Labeled Proteins, Amino Acids and Biochemical Precursors Therefor which has been assigned Attorney's Docket No. 6470.US.01 as set forth in the application signed by us, which was filed on _____ and accorded U.S. Serial No. _____, do hereby sell, assign, and transfer unto Abbott Laboratories, the entire right, title and interest, for the United States of America and the Territories thereof and for all foreign countries and territories, in and to said invention (including the above-referenced patent application and any foreign equivalents thereof, any continuation, continuation-in-part, or division thereof, and any patent, reissue, extension or reexamination based thereon); and we do authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any letters patent issuing on said invention to Abbott Laboratories in accordance herewith; this assignment being under covenant that we have full power to make the same, and also that such assigned right is not encumbered by any grant, license or other right heretofore given, and that we will do any further

lawful act desired by this assignee in the prosecution of such application, and any and all other applications, United States or foreign, which may be filed on said invention by us or on our behalf.

Signed by us on dates hereinafter set forth.

Stephen W. Fesik 3/18/99
Stephen W. Fesik Date

David J. Augeri 3-18-99
David J. Augeri Date

170
163

SERIAL NO:
DATE FILED:
DOCKET NO.: 6470.US.01

WASHINGTON

ASSIGNMENT

For One Dollar ($1.00) and other valuable consideration received from Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and place of business at Abbott Park, County of Lake, State of Illinois, United States of America, Stephen W. Fesik of Gurnee, Illinois; and David J. Augeri of Kenosha, Wisconsin. in the United States of America, inventors and owners of an invention entitled Site-Specific Isotopically Labeled Proteins, Amino Acids and Biochemical Precursors Therefor which has been assigned Attorney's Docket No. 6470.US.01 as set forth in the application signed by us, which was filed on _____ and accorded U.S. Serial No. _____, do hereby sell, assign, and transfer unto Abbott Laboratories, the entire right, title and interest, for the United States of America and the Territories thereof and for all foreign countries and territories, in and to said invention (including the above-referenced patent application and any foreign equivalents thereof, any continuation, continuation-in-part, or division thereof, and any patent, reissue, extension or reexamination based thereon); and we do authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any letters patent issuing on said invention to Abbott Laboratories in accordance herewith; this assignment being under covenant that we have full power to make the same, and also that such assigned right is not encumbered by any grant, license or other right heretofore given, and that we will do any further

164

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio ~~171~~

Radicación no 00-25250

Concepto Técnico no 400 Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/195 // 38/16; C12 N 15/00

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
SI [X]	NO [ ]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	**NO [ ]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

El título ha sido modificado folio 129. Se anexa nuevo resumen - objeto y finalidad de la invención folio 141, nueva página de la descripción folio 142, nuevas reivindicaciones modificadas 3-5, 7, 8, 12, 13, 15, 16, folios 143-153, que reemplazan las originalmente presentadas. Se anexa antes finales folio 137, Tarjeta de Archivo temático folio 139, nuevo Extracto para publicación folio 140, Tarjeta de Archivo de propietarios folio 138.

EXAMINADOR TÉCNICO
202038

Bogotá D. C., Marzo 13/02

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 1 2002-05-30
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	**00-25250**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	**563**
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los 17 ABR. 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 09-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 516 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-05-2002 . El término hábil señalado por la ley expiró el 29-08-02 y SI__NO_X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia