



No. 11-095147- -00008-0000

Fecha: 2013-12-13 10:10:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 27

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
Lidia Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-095.147

Solicitud de Patente de Invención titulada: “SISTEMAS BASADOS EN CONJUGADOS INSULINA-SACÁRIDO PARA ENTREGA CONTROLADA DEL FÁRMACO”

Solicitante: SMARTCELLS, INC

Nuestra Ref.: P2011/000143

RESPUESTA AL OFICIO No. 14037, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 031

DE FECHA 06 DE AGOSTO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 13 de enero de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 7-11;
- en la Reivindicación 1 se limitó el ligando a trimanosa ramificada y fucosa, exclusivamente, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 7 y 8, y se eliminó la frase “en donde el conjugado se caracteriza en que, al administrarse el

conjugado a un mamífero, por lo menos una propiedad farmacocinética o farmacodinámica del conjugado es sensible a la concentración sérica de un segundo sacárido”;

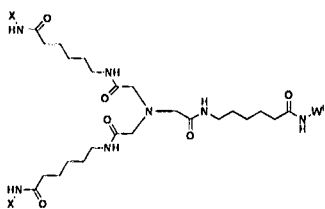
- en la Reivindicación 2 se incluyó el compuesto alfa-metil manosa como segundo sacárido, lo cual encuentra soporte en la Página 3, línea 21 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 4 se introduce el término “fármaco” y la expresión “a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B28}, o a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B3}” lo cual encuentra soporte en las páginas 48, 49 y 65 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 5 se introduce la expresión “no presentan los residuos aminoácidos en las posiciones B1, B2, B3, B26, B27, B28, B29 y/o B30 o no presentan los residuos aminoácidos B(1-2), B(1-3), B(29-30), B(28-30), B(27-30) y/o B(26-30)”, lo cual encuentra soporte en la Página 49 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 6 se limita el ligando a trisacárido ramificado o L-fucosa, de acuerdo al nuevo alcance la Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 12) se definen los radicales B, X, L^B, W, L^D, T y R, y se especifica la clase de heteroátomos, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11 y en las páginas 8, 12 y 87 del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 8, 10 y 12 (antiguas Reivindicaciones 13, 15, y 17 respectivamente) se introdujeron las definiciones de X, la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11;
- en las nuevas Reivindicaciones 9 y 16 (antiguas Reivindicaciones 14 y 16, respectivamente) se introdujeron las definiciones de B, X, L^B, D, W, L^D, T y R, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11;
- se reenumeran las antiguas Reivindicaciones 18-21 y 23-24 como nuevas Reivindicaciones 13-16 y 23-24, respectivamente;
- en la nueva Reivindicación 17 (antigua Reivindicación 22) se eliminaron los ligandos AEG, AEM y AEBM.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

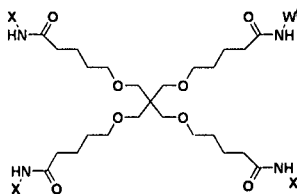
b- Considero superada la anterior en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto de la presente solicitud no presenta solapamiento con el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la solicitud colombiana CO2011/095151, tal como se muestra a continuación:

Un conjugado que comprende un fármaco conjugado a uno o más ligandos en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o fucosa.

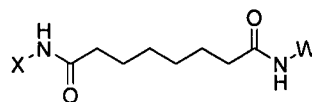
Un conjugado de insulina cristalina de la fórmula.



IIIb-3, o

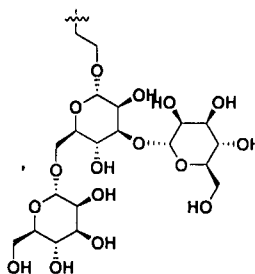
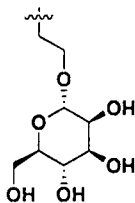


IIIc-2, o



III d-1

W' es una molécula de insulina; y
cada ocurrencia de $-X$ es



b- Atendiendo la observación del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“SISTEMAS BASADOS EN CONJUGADOS INSULINA-SACÁRIDO PARA ENTREGA CONTROLADA DEL FÁRMACO”

4. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 contiene la frase “en donde el conjugado se caracteriza en que, al administrarse el conjugado a un mamífero, por lo menos una propiedad farmacocinética o farmacodinámica del conjugado es sensible a la concentración sérica de un segundo sacárido” la cual se considera un resultado a alcanzar e incluye un método de tratamiento. El Examinador sugiere eliminar dicha frase de la presente reivindicación.

De otra parte, el Examinador sostiene que la frase “en donde la molécula de insulina se trunca” de la Reivindicación 5 se considera un resultado a alcanzar.

Con respecto a la Reivindicación 11, el Examinador señala que no es clara ni concisa porque la definición de los sustituyentes en general es amplia e indefinida, ya que se mencionan términos tales como “heteroátomo, acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterociclo”, y además se mencionan sustituyentes R, L^B, X, L^D y W en la Fórmula I los cuales no definen claramente el alcance de la invención. El Examinador requiere que se limiten los compuestos de Fórmula I a los ejemplos específicos ilustrados en el Capítulo Descriptivo. De la misma forma, el Examinador solicita que para las Reivindicaciones 12 a 17 se realicen las mismas restricciones para los sustituyentes B, D y X.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones del Examinador y con el ánimo de facilitar el trámite, se eliminó la frase “en donde el conjugado se caracteriza en que, al administrarse el conjugado a un mamífero, por lo menos una propiedad farmacocinética o farmacodinámica del conjugado es sensible a la concentración sérica de un segundo sacárido” de la Reivindicación 1.

Ahora bien, con respecto a la frase “en donde la molécula de insulina se trunca” de la Reivindicación 5, me permito señalar que dicha frase fue sustituida por la expresión “en donde la molécula de insulina no incluye los residuos aminoácidos en las posiciones B1, B2, B3, B26, B27, B28, B29 y/o B30 o no presenta los residuos aminoácidos B(1-2), B(1-3), B(29-30), B(28-30), B(27-30) y/o B(26-30)”, la cual hace referencia únicamente a modalidades particulares del

conjugado aquí reclamado, es decir, a características estructurales particulares de la presente invención, mas no a un resultado a alcanzar.

En relación con las Reivindicaciones 11 a 17, vale la pena resaltar que la Reivindicación 11 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Además, es oportuno resaltar que en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 12) se definen los radicales B, X, L^B, W, L^D, T y R, y se especifica la clase de heteroátomos, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11 y en las páginas 8, 12 y 87 del Capítulo Descriptivo. Además, en las nuevas Reivindicaciones 8, 10 y 12 (antiguas Reivindicaciones 13, 15, y 17 respectivamente) se introdujeron las definiciones de X, y en las nuevas Reivindicaciones 9 y 16 (antiguas Reivindicaciones 14 y 16, respectivamente) se introdujeron las definiciones de B, X, L^B, D, W, L^D, T y R, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11.

En este punto vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y reclaman una razonable generalización de los conjugados ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Por tal razón llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos**.¹

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, la cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

5. a- El Examinador señala que la patente US2006/0019874 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7, 11, 18 a 20 y 24.

El Examinador señala que D1 divulga conjugados que contienen como fármaco insulina o análogos de la misma junto con ligandos que contienen sacáridos dentro de su estructura, lo cual anticipa la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7, 18 a 20 y 24.

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.1 Página 86. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

En adición a lo anterior, el Examinador argumenta que D1 anticipa las características estructurales de la Reivindicación 11 puesto que dicha anterioridad divulga conjugados de la Fórmula I que se pueden enlazar a una molécula de insulina, formando un conjugado simple, doble o triple.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en particular sobre el nuevo alcance de la Reivindicación 1, en donde se limitó exclusivamente a un conjugado que comprende un fármaco conjugado a uno o más ligandos en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o fucosa.

Con respecto al arte previo citado por el Examinador, es importante resaltar que D1 divulga conjugados de insulina que pueden comprender sacáridos tales como grupos de glicerol, mono-, di-, tri- y oligosacáridos, y polisacáridos tales como almidones, glicógeno, celulosa y gomas polisacáridas, además pueden ser monosacáridos específicos tales como glucosa, fructosa, manosa, galactosa, ribosa y sedoheptulosa. D1 divulga di- y trisacáridos que incluyen grupos que tienen dos o tres unidades monosacáridos (preferiblemente de C₅ a C₈) tales como sacarosa, cellobiosa, maltosa, lactosa, y rafinosa.

Por el contrario, la presente invención reclama conjugados en los cuales el ligando es específicamente **una trimanosa ramificada o L-fucosa**. Es decir, a diferencia de la presente invención, D1 no divulga conjugados de insulina que comprendan necesariamente la clase de ligandos aquí reclamados. D1 divulga compuestos con características estructurales completamente diferentes de las reclamadas en la presente invención. Por tal razón, los compuestos de la Reivindicación 1 no se encuentran anticipados por D1.

En adición a lo anterior, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, D1 no divulga

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

explícitamente las características estructurales de los conjugados de la presente invención, por tal razón la materia aquí reclamada es novedosa frente a D1.

6. a- El Examinador señala que D1 y la patente US2006/0216265 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 11 a 13, 18 a 20 y 24.

El Examinador señala que D2 se considera el documento más cercano a la invención porque divulga conjugados dendimétricos para transporte de moléculas activas, por ejemplo insulina y sus formulaciones. La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 11 y D2 es que los conjugados de insulina aquí reclamados contienen en sus extremos grupos sacáridos, mientras que los conjugados de D2 contienen en sus extremos grupos guanidinio.

Por tanto, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia modificaría los conjugados dendrimétricos de D2, al incluirle los grupos sacáridos a las estructuras de los conjugados de D1, derivando de manera obvia la materia reclamada en la presente solicitud.

b- En primer lugar, vale la pena resaltar nuevamente que la Reivindicación 11 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Además, las antiguas Reivindicaciones 18-21 y 23-24 se reenumeraron como nuevas Reivindicaciones 13-16 y 23-24, respectivamente.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo que se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, me permito señalar que el arte previo citado por el Examinador no enseña ni sugiere de manera alguna la invención aquí reivindicada. El desarrollo de los inventores de la presente solicitud consiste en el hecho que un fármaco puede ser conjugado con un sacárido, y dicho conjugado fármaco-sacárido tiene un perfil PD/PK cuando se administra a un individuo, que es sensible a la concentración de otro sacárido en el paciente. Este desarrollo se ejemplificó al producir un conjugado insulina-sacárido, en el cual la actividad de la insulina respondió a la concentración sérica de glucosa. Cuando la concentración sérica de glucosa es baja, el conjugado insulina-sacárido es retenido por el receptor de insulina. Sin embargo, cuando la concentración sérica de glucosa se incrementa, por ejemplo luego de una comida, el conjugado insulina-sacárido se hace disponible para unirse al receptor de insulina. Por tanto, a medida que el nivel de glucosa disminuye, la insulina es retenida nuevamente.

Así, la presente invención proporciona conjugados de insulina que tienen un perfil PD/PK que responde a la glucosa. Específicamente, el siguiente aparte del Capítulo Descriptivo (desde la página 2, línea 26 hasta la página 3, línea 7), evidencia el anterior argumento, así:

“En un aspecto, la divulgación proporciona métodos para controlar los perfiles farmacocinéticos (PK) y/o farmacodinámicos (PD) de insulina en una forma que es sensible a las concentraciones sistémicas de un sacárido tal como la glucosa. Como se discutió en los ejemplos, se descubrió que cuando la insulina fuera conjugada con ligandos sacáridos de alta afinidad, pudo hacerse exhibir perfiles PK/PD que respondieran a cambios de concentración sacárida aún en ausencia de una molécula multivalente y exógena fijadora de sacáridos tal como Con A. Este hallazgo fue inesperado y proporciona una oportunidad sin precedentes para generar sistemas simples de insulina sensibles a sacáridos libres de lectina. En otro aspecto, la divulgación proporciona conjugados y métodos de ejemplo para la fabricación de los mismos. En general, estos conjugados incluyen un fármaco y uno o más ligandos separados en donde cada uno incluye un sacárido. En ciertas realizaciones, los ligandos son capaces de competir con un sacárido (por ejemplo, glucosa o manosa) para unirse a una molécula fijadora de sacáridos endógenos.”

Es decir, la presente invención proporciona una mejora sobre el arte previo en relación con la administración de un fármaco tal como la insulina. En particular, las terapias de insulina actuales consisten en la administración de la insulina natural o un análogo de insulina a un paciente diabético para controlar los niveles de azúcar en la sangre en el paciente. La insulina que se administra al paciente diabético interactúa con el receptor de la insulina, sin embargo la disponibilidad de la insulina al receptor de insulina no es sensible a la concentración sérica de glucosa, tal como se encuentra en una persona no diabética. Por lo tanto, la administración de un exceso de insulina a un paciente diabético puede ser potencialmente peligrosa para el paciente en el corto plazo, o muy poca insulina puede ser potencialmente mortal para el paciente diabético en el largo plazo.

Teniendo en cuenta los anteriores riesgos, un objetivo en el arte de la terapia con insulina es la capacidad de **proporcionar un análogo de insulina a un paciente diabético en donde la cantidad de insulina disponible para interactuar con el receptor de la insulina en el paciente**

sea sensible a las concentraciones séricas de glucosa: a saber, a bajos niveles de glucosa en suero, el análogo de insulina sea retenido desde el receptor de la insulina; y a niveles altos de glucosa, la insulina esté disponible para interactuar con el receptor de insulina, hasta el momento en que los niveles de glucosa en suero disminuyan a un nivel de mantenimiento. De esta manera, la disponibilidad de la insulina al receptor de insulina se aproxima más a la disponibilidad de la insulina en el individuo no diabético.

En el arte previo se sugieren los análogos de insulina sensibles a glucosa en donde la insulina se conjuga con un sacárido y el conjugado de insulina se formula con una lectina. El complejo lectina-conjugado de insulina es capaz de liberar el análogo de insulina en el suero de un paciente diabético, en una manera sensible a la glucosa. Sin embargo, las lecitinas pueden ser mitogénicas y la exposición local o sistémica *in vivo* a dichas lecitinas mitogénicas puede resultar en inflamación, la citotoxicidad, la digestión de los macrófagos, y las reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis. Otros métodos del arte incluyen la administración de insulina junto con liposomas o microesferas, en donde la liberación de la insulina se produce de una manera sensible a la glucosa.

A su vez, D2 enseña moléculas transportadoras que comprenden dendrímeros y una molécula biológicamente activa, en donde los dendrímeros comprenden grupos guanidina, amidina, ureido o tioureido, unidos a átomos tetravalentes, los cuales comprenden características estructurales completamente diferentes de los conjugados que comprenden un fármaco conjugado a uno o más ligandos en los cuales el ligando es específicamente una trimanosa ramificada o L-fucosa aquí reclamados. D2 no enseña ni mucho menos sugiere dichas características estructurales.

A la luz de lo anterior, la presente invención es una solución real y no evidente para el problema de proporcionar una insulina sensible a la glucosa a un paciente sin necesidad de utilizar una lecitina o un liposoma o microesfera. En particular, no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 o D2 que motive a la persona medianamente versada en la materia a siquiera considerar que la insulina se pueda conjugar con trimanosa ramificada o L-fucosa y mucho menos que los conjugados resultantes pueden ser administrados a un paciente en ausencia de lecitina. Además, D1 y D2 tampoco enseñan o sugieren que dicho conjugado de insulina estaría disponible para el receptor de la insulina únicamente en una manera sensible a la glucosa. Vale la pena resaltar que la presente invención es aplicable a cualquier fármaco donde la disponibilidad del fármaco al paciente pueda ser controlada en respuesta a los niveles séricos de un segundo sacárido, por ejemplo, glucosa o alfa-metil manosa.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. Por tal razón, **nada** en D1 o D2 sugiere ni enseña los conjugados aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con actividad en función de la concentración de glucosa en plasma.

En conclusión, nada en el arte previo proporciona enseñanzas o sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a producir los conjugados aquí reivindicados, que de manera particular, tienen un ligando que incluye un sacárido, el cual es sensible a las concentraciones sistémicas de un segundo sacárido tal como glucosa, y basado en dicho conocimiento de incluir ligandos sacáridos de alta afinidad, llevan a obtener perfiles PK/PD que responden a los cambios de concentración de los sacáridos, aún en ausencia de una molécula multivalente y exógena fijadora de sacáridos. Por tal razón, la materia reclamada en la presente invención es inventiva sobre el arte previo citado por el Examinador.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

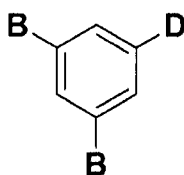
Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un conjugado que comprende un fármaco conjugado a uno o más ligandos en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o fucosa.
2. El conjugado de la Reivindicación 1, en donde el segundo sacárido es glucosa o alfa-metil manosa.
3. El conjugado de la Reivindicación 1, en donde el fármaco es una molécula de insulina, un secretagogo de insulina, un factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1), o un sensibilizador de insulina.
4. El conjugado de la Reivindicación 1, en donde el fármaco es una molécula de insulina conjugada a través del residuo aminoácido A1, a través del residuo aminoácido B1, a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B29}, a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B28}, o a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B3}.
5. El conjugado de la Reivindicación 3, en donde la molécula de insulina no incluye los residuos aminoácidos sobre las posiciones B1, B2, B3, B26, B27, B28, B29 y/o B30 o no presenta los residuos aminoácidos B(1-2), B(1-3), B(29-30), B(28-30), B(27-30) y/o B(26-30).
6. El conjugado de la Reivindicación 1, en donde el conjugado incluye dos o más ligandos separados, en donde al menos un ligando comprende un trisacárido ramificado o L-fucosa.
7. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el conjugado es de la fórmula (VIa):



VIa

en donde -B es -T-L^B-X;

cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o L-fucosa;

cada ocurrencia de L^B es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado a partir de la conjugación covalente de un T con un X, el cual puede incluir un enlace seleccionado entre amida, amina, éster, éter, tioéter, isourea e imina;

-D es -T- L^D -W;

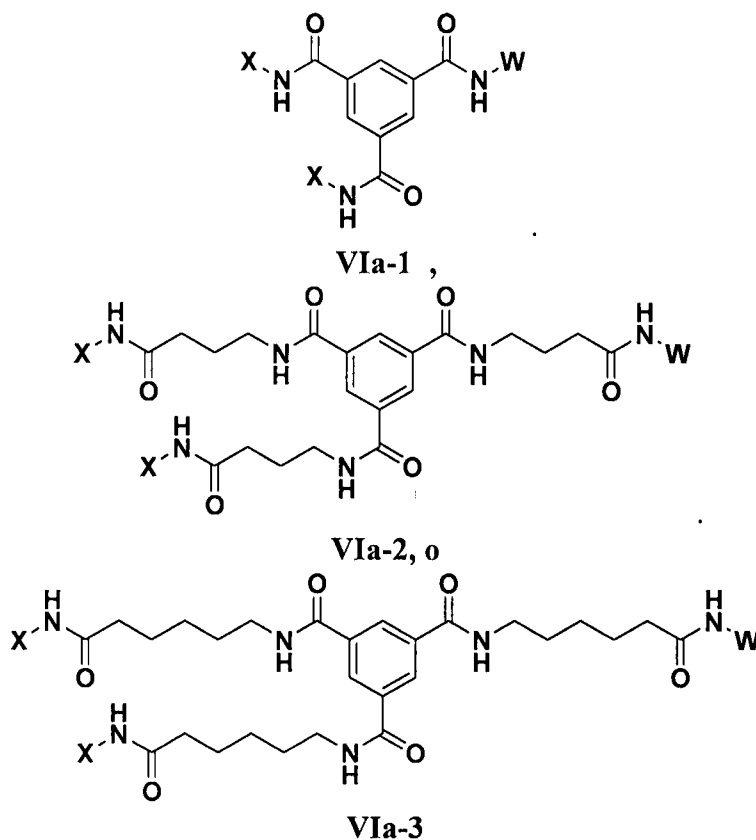
cada ocurrencia de W es independiente un fármaco;

cada ocurrencia de L^D es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado de la conjugación covalente de un T con un W, el cual puede incluir un enlace seleccionado entre amida, amina, éster, éter, tioéter, isourea e imina;

cada ocurrencia de T es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-30} bivalente, lineal o ramificada, saturada o no saturada, opcionalmente sustituida en donde una o más unidades de metileno de T son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en donde el heteroátomo es N, O o S; y

cada ocurrencia de R es independientemente hidrógeno, un grupo protector amino, un grupo protector hidroxilo, o una fracción de acilo, fracción de arilalquilo, fracción alifática, fracción de arilo, fracción de heteroarilo, o fracción heteroalifática, en donde el heteroátomo es N, O o S.

8. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el conjugado es de la fórmula (VIa-1):



en donde cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o L-fucosa; y W es un fármaco.

9. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en donde el conjugado es de la fórmula (VIb):



en donde -B es -T-L^B-X;

cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o L-fucosa;

cada ocurrencia de L^B es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado a partir de la conjugación covalente de un T con un X;

-D es -T-L^D-W;

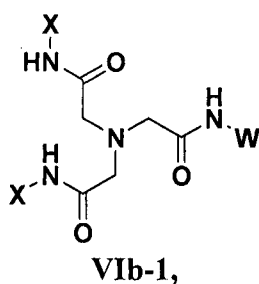
cada ocurrencia de W es independiente un fármaco;

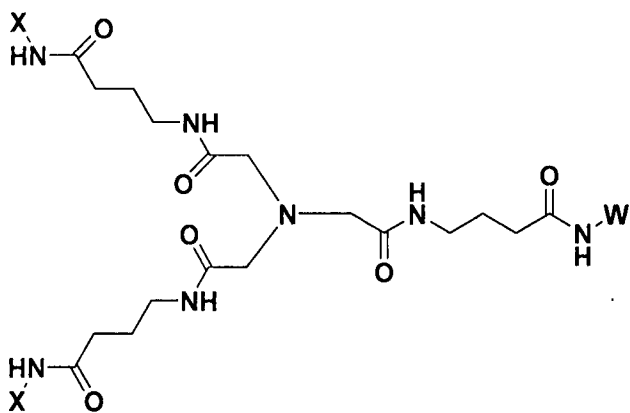
cada ocurrencia de L^D es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado de la conjugación covalente de un T con un W;

cada ocurrencia de T es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C₁₋₃₀ bivalente, lineal o ramificada, saturada o no saturada, opcionalmente sustituida en donde una o más unidades de metileno de T son opcionalmente e independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo; y

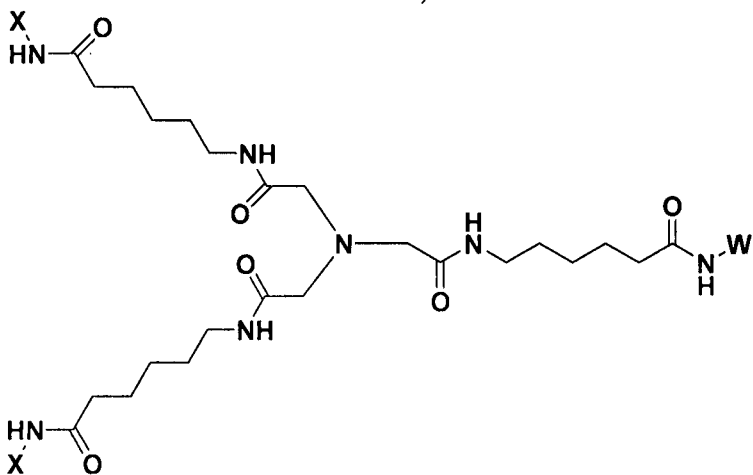
cada ocurrencia de R es independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, o una fracción de acilo, fracción de arilalquilo, fracción alifática, fracción de arilo, fracción de heteroarilo, o fracción heteroalifática.

10. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el conjugado es de la fórmula (VIb-1):

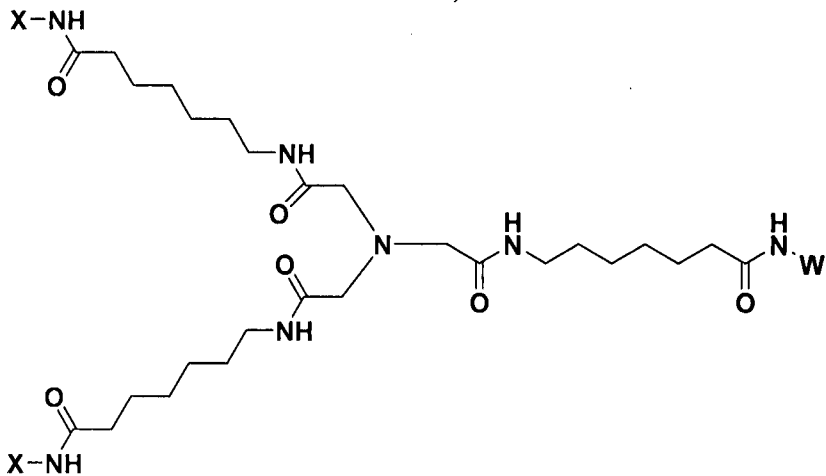




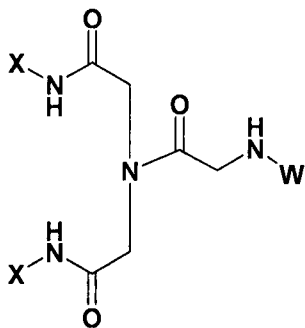
VIb-2,



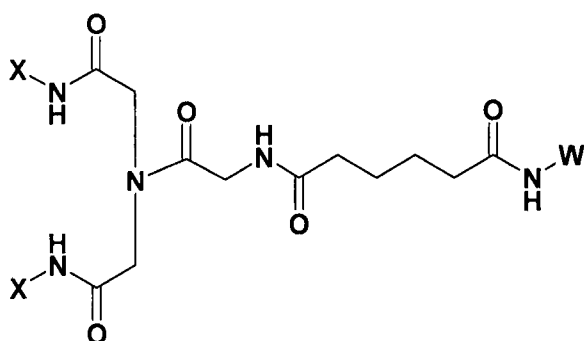
VIb-3,



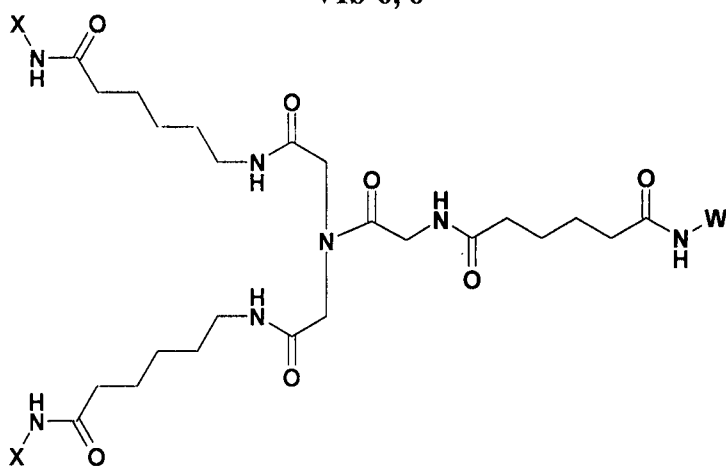
VIb-4,



VIb-5,



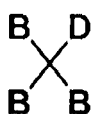
VIb-6, o



VIb-7,

en donde cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o L-fucosa; y W es un fármaco.

11. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el conjugado es de la fórmula (VIc):



VIc

en donde -B es -T-L^B-X;

cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o L-fucosa;

cada ocurrencia de L^B es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado a partir de la conjugación covalente de un T con un X;

-D es -T-L^D-W;

cada ocurrencia de W es independiente un fármaco;

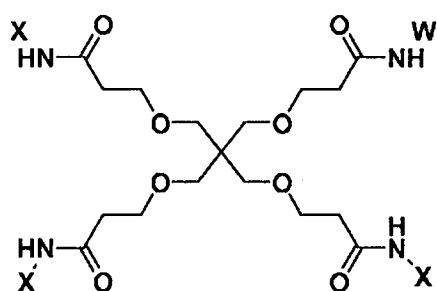
cada ocurrencia de L^D es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado de la conjugación covalente de un T con un W;

cada ocurrencia de T es independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C₁₋₃₀ bivalente, lineal o ramificada, saturada o no saturada, opcionalmente sustituida en donde una o más unidades de metileno de T son opcionalmente e

independientemente reemplazadas por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo; y

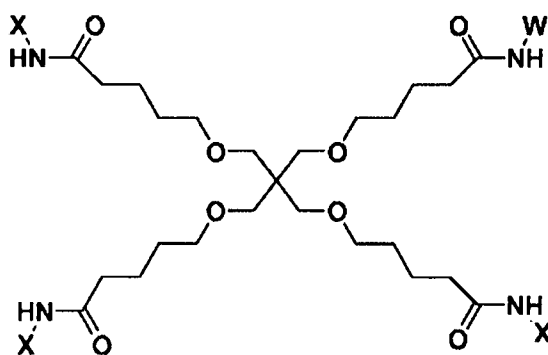
cada ocurrencia de R es independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, o una fracción de acilo, fracción de arilalquilo, fracción alifática, fracción de arilo, fracción de heteroarilo, o fracción heteroalifática.

12. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el conjugado es de la fórmula (VIc-1):



VIc-1

, o



VIc-2

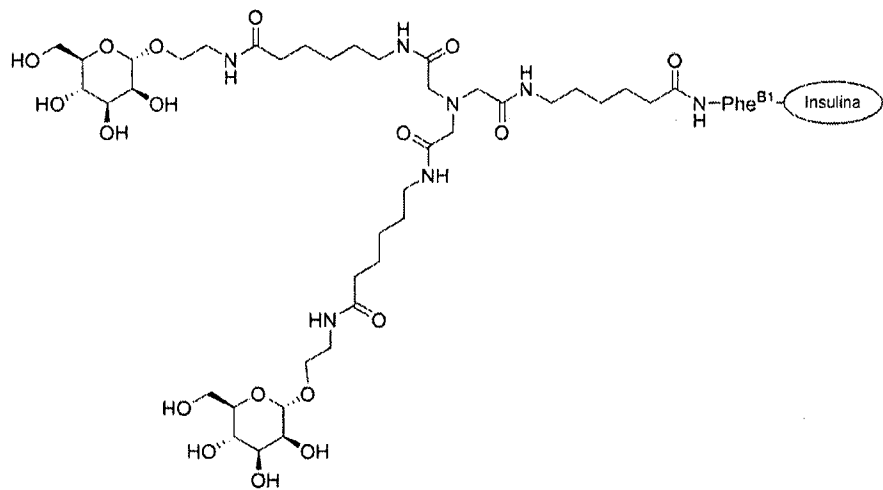
en donde cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o L-fucosa; y W es un fármaco.

13. Una formulación de liberación sostenida que comprende un conjugado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

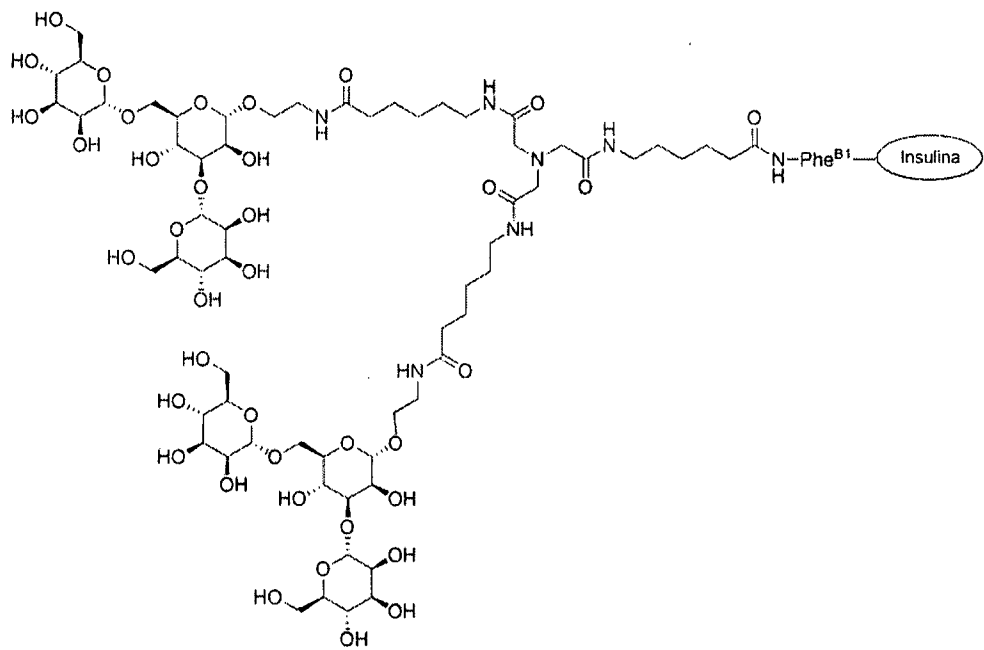
14. La formulación de la Reivindicación 13, en donde el fármaco es una molécula de insulina y la formulación comprende protamina y zinc.

15. Un sistema de entrega mediante bombeo que comprende un conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el sistema de entrega mediante bombeo opera mediante la infusión del conjugado en un mamífero.

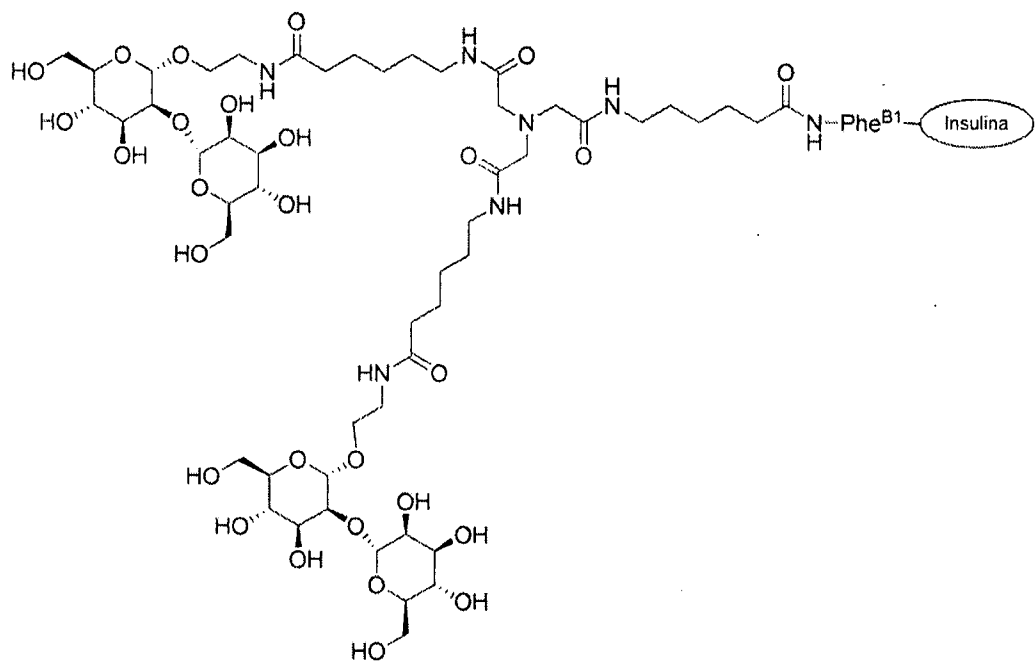
16. Un conjugado que comprende una fórmula seleccionada del grupo que consta de:



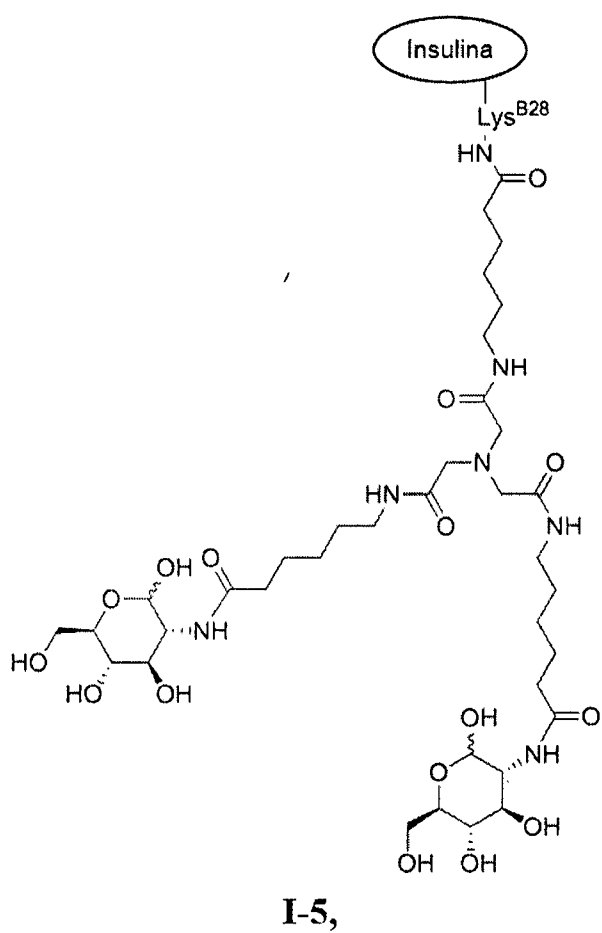
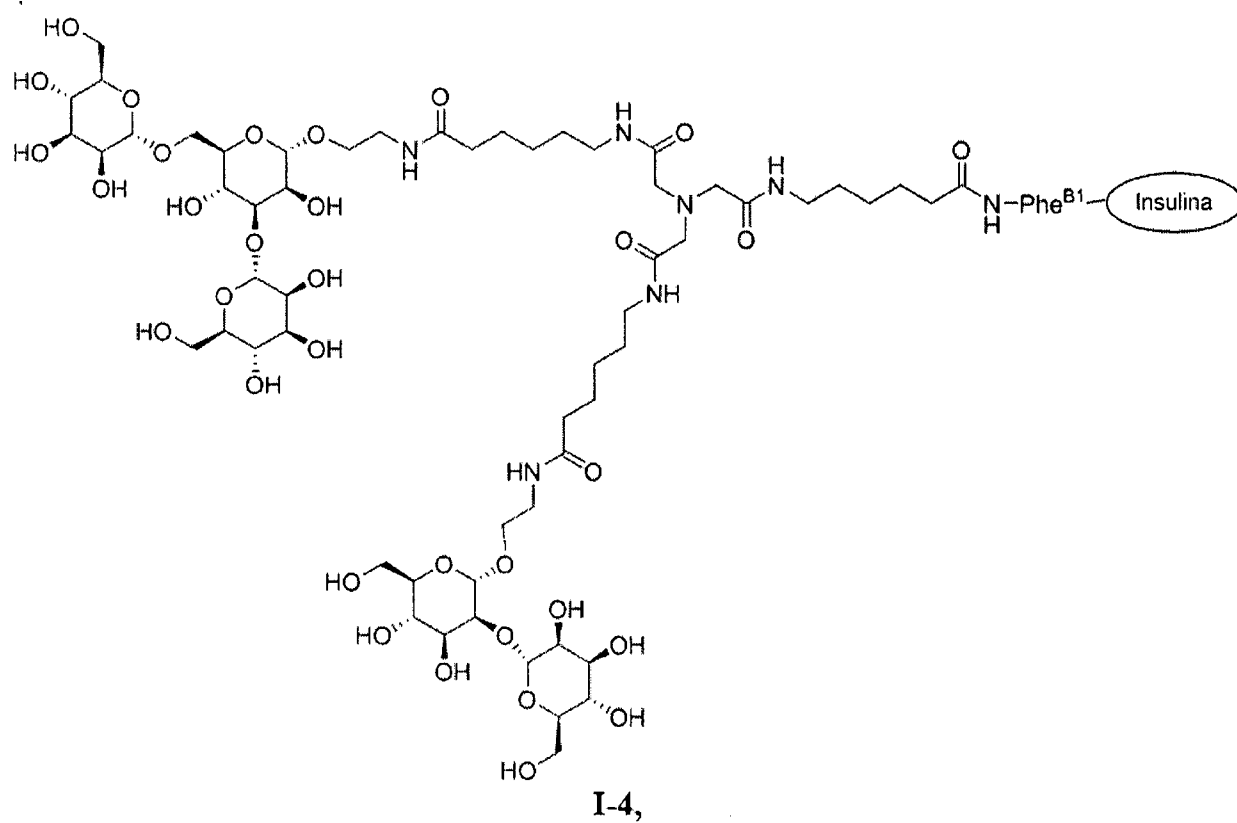
I-1,

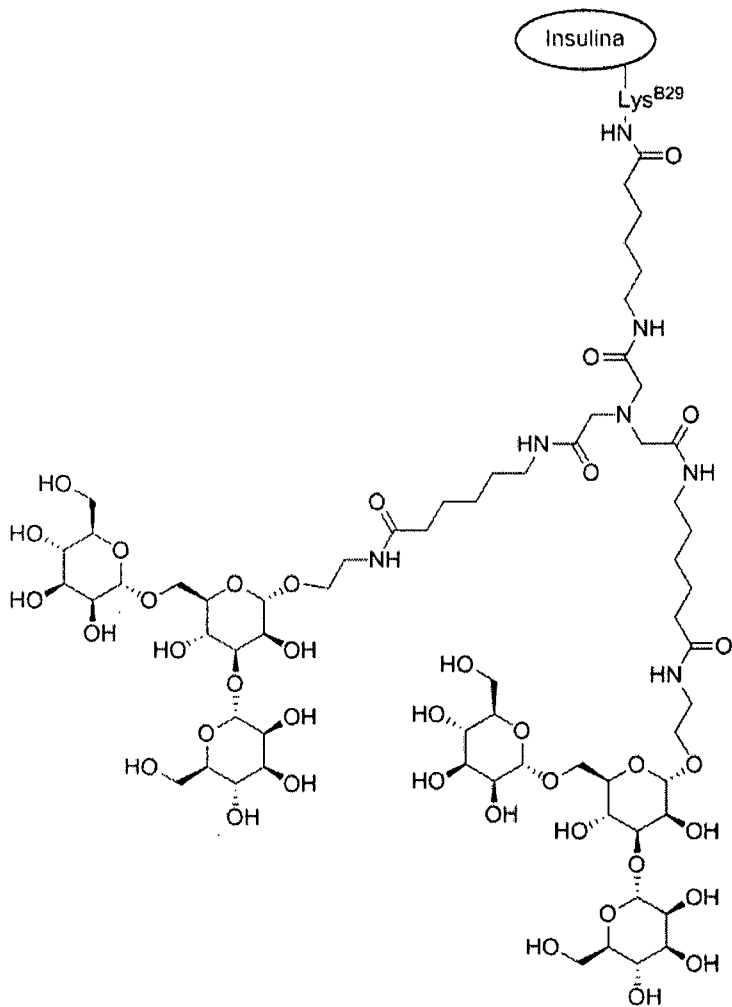


I-2,

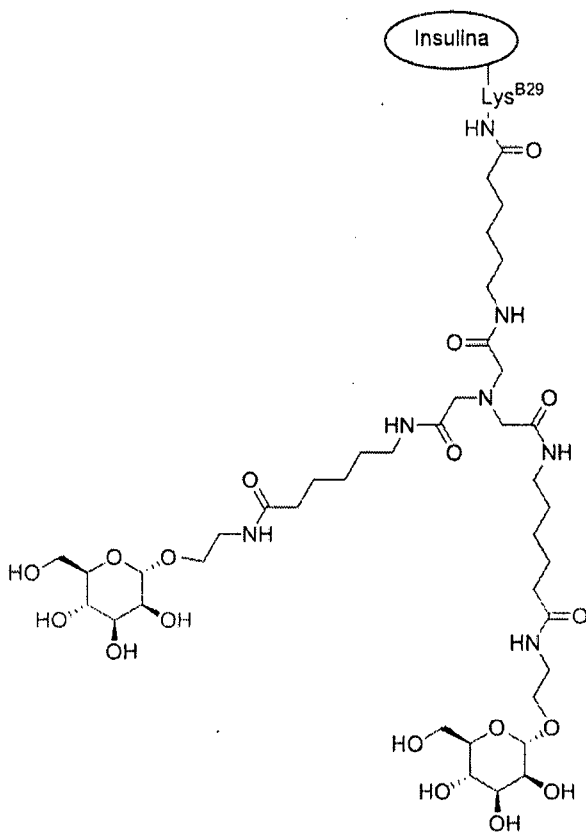


I-3,

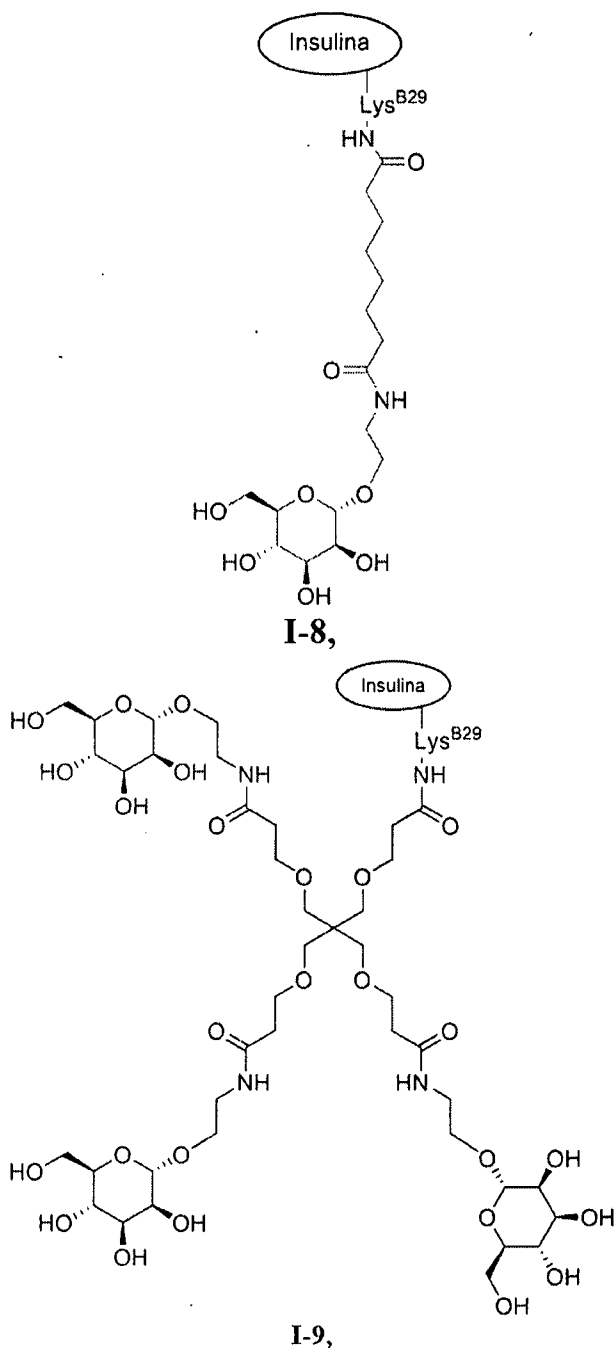


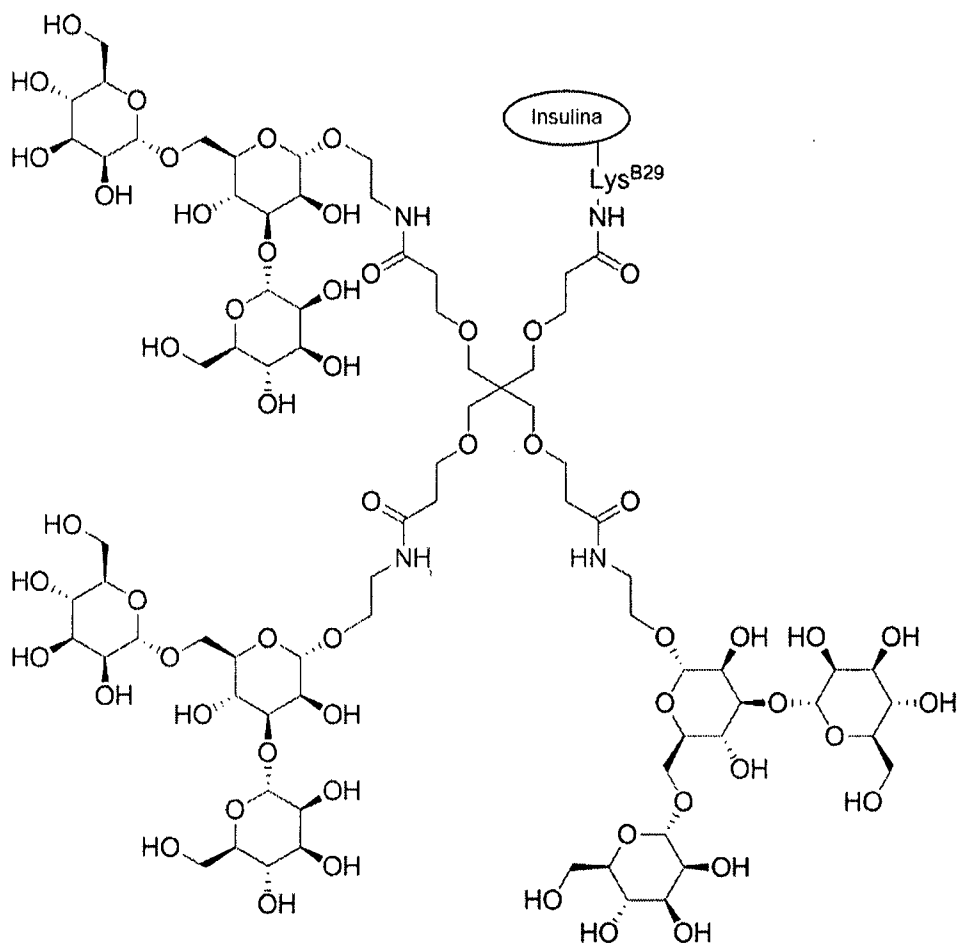


I-6,

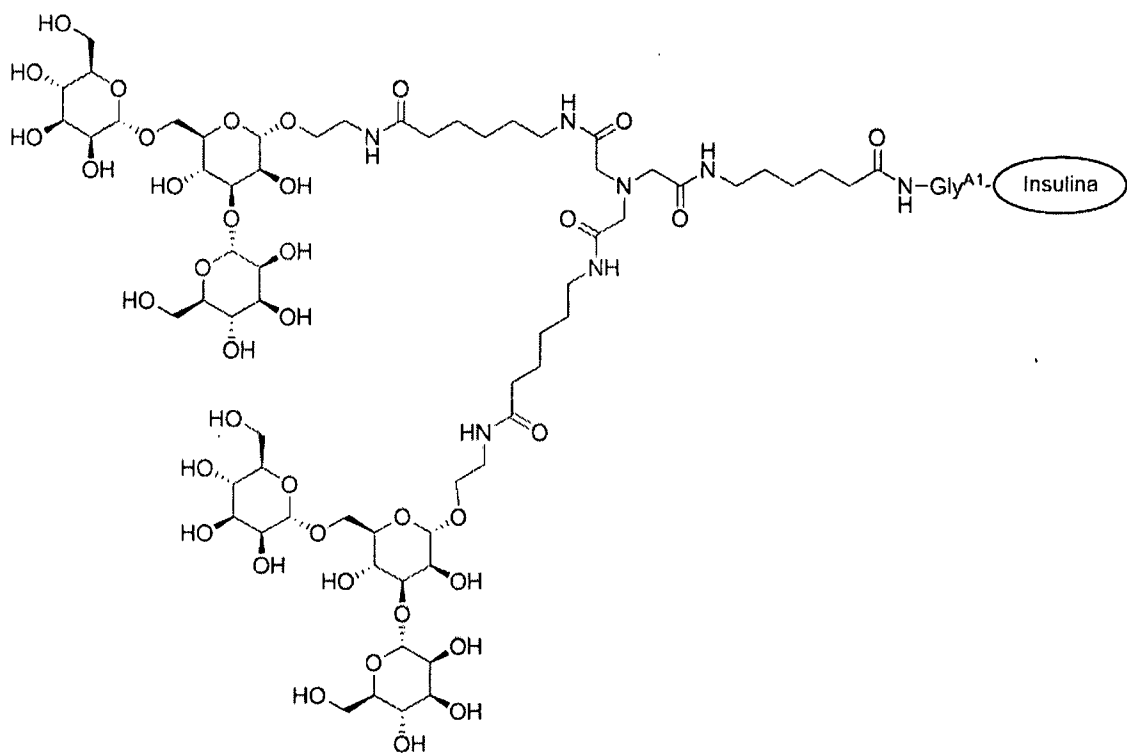


I-7,

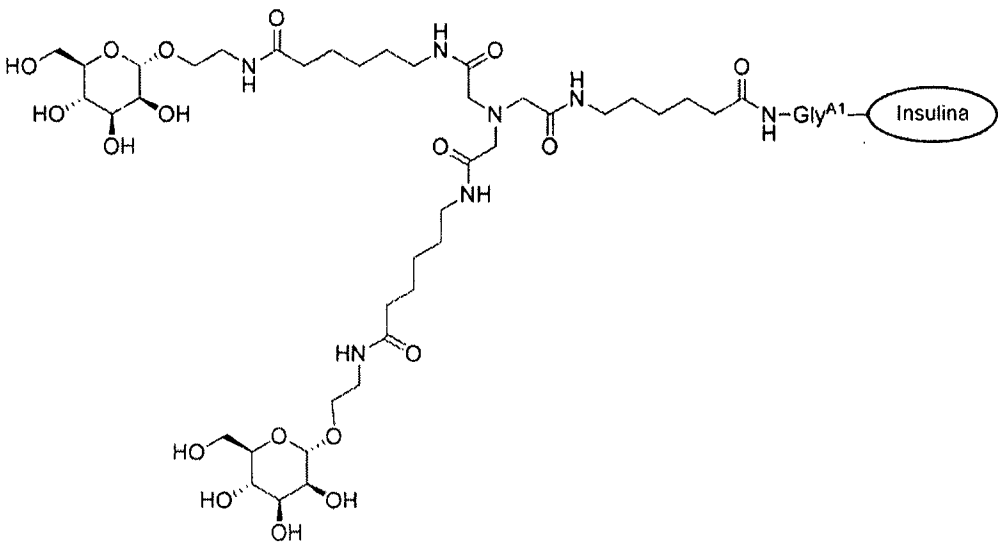




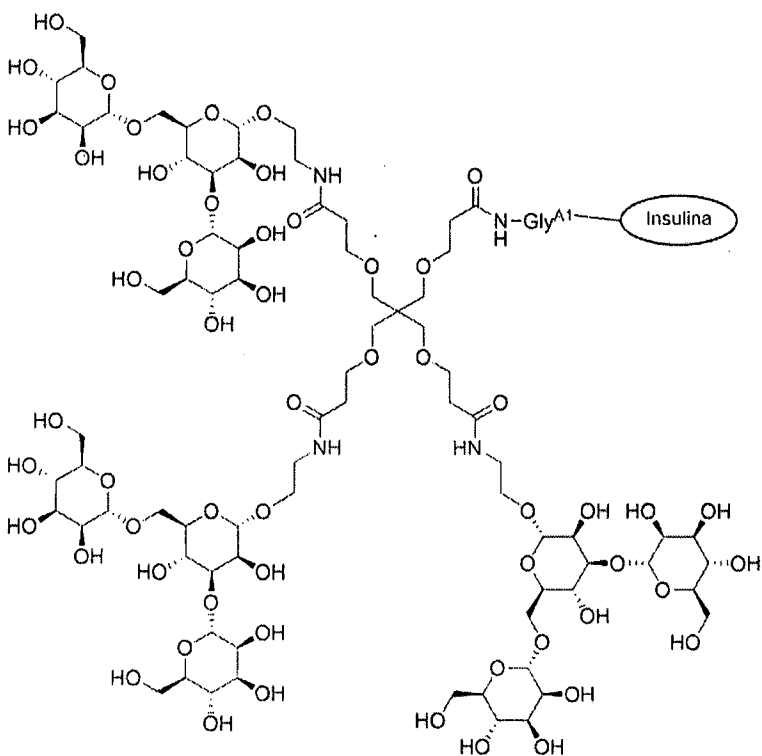
I-11,



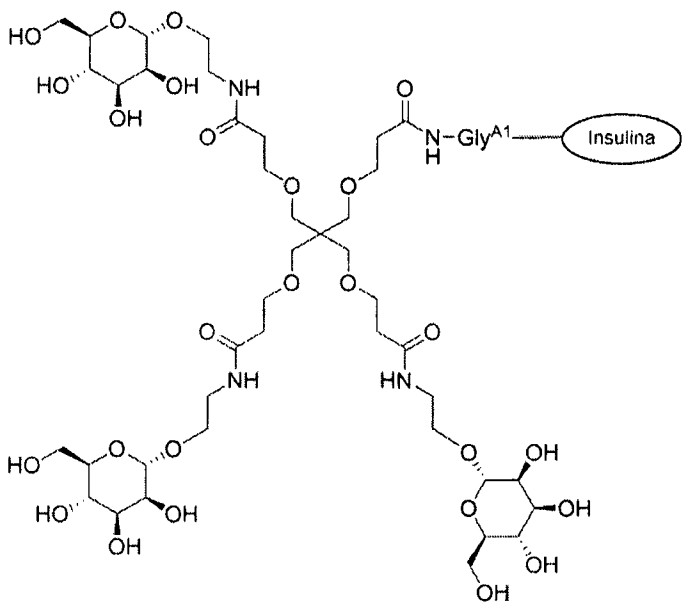
I-12,



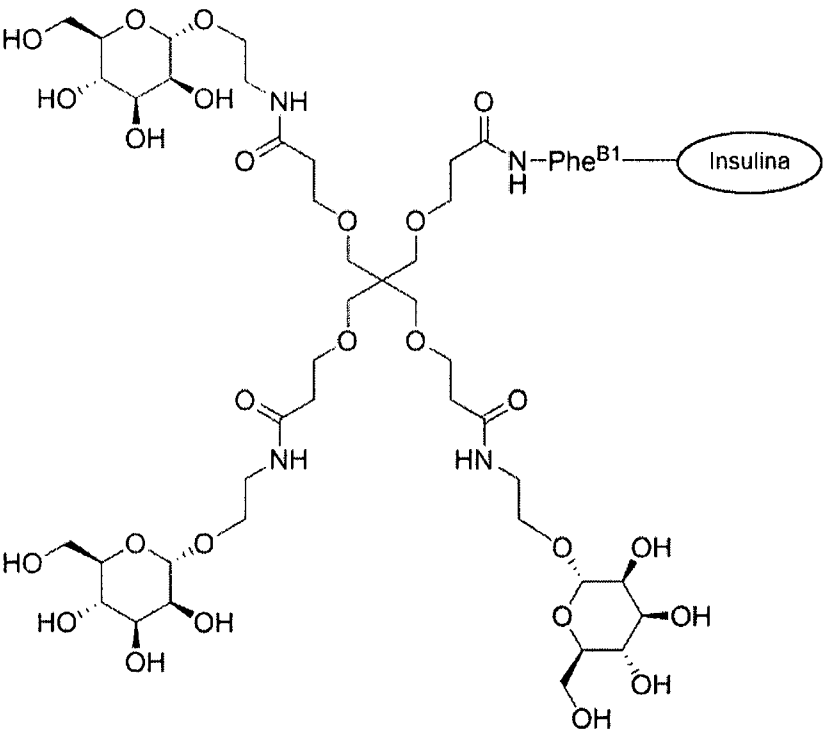
I-13,



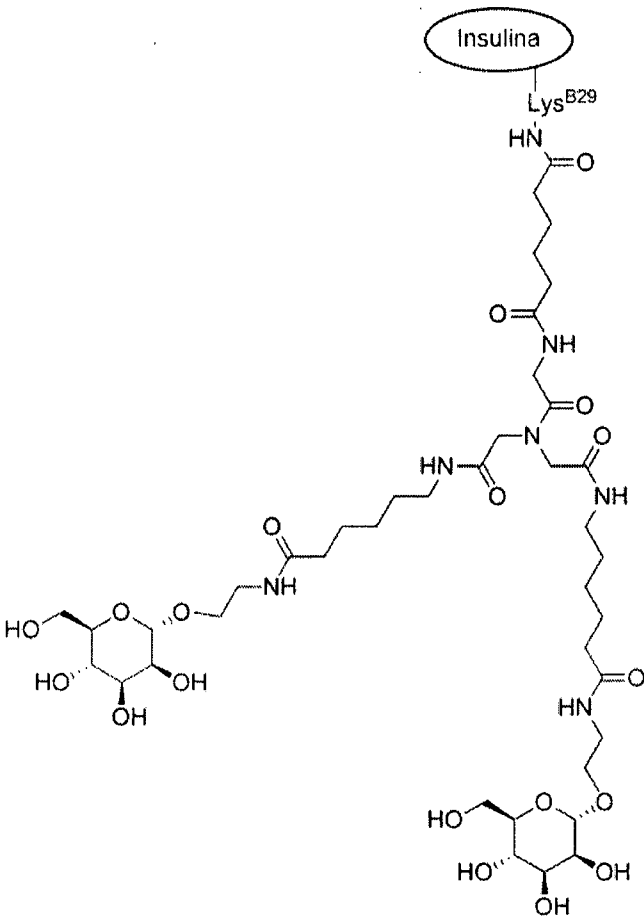
I-14,



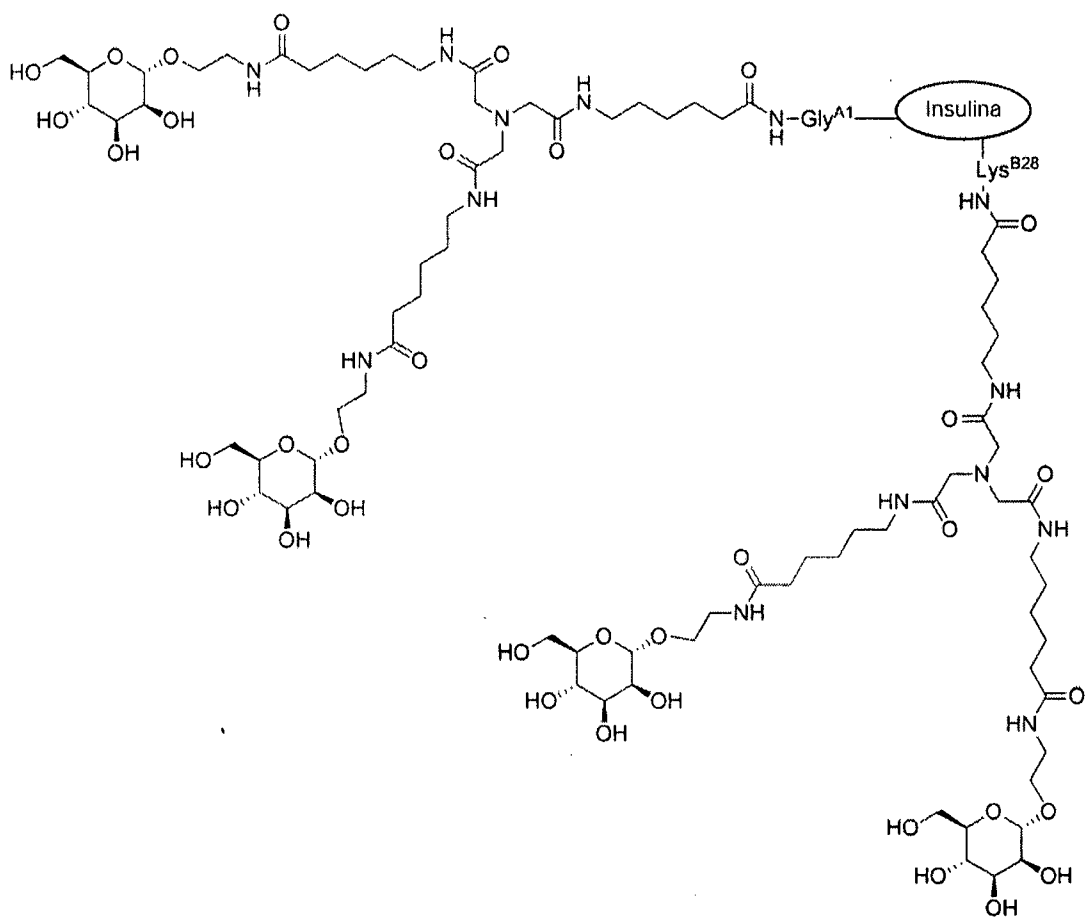
I-15,



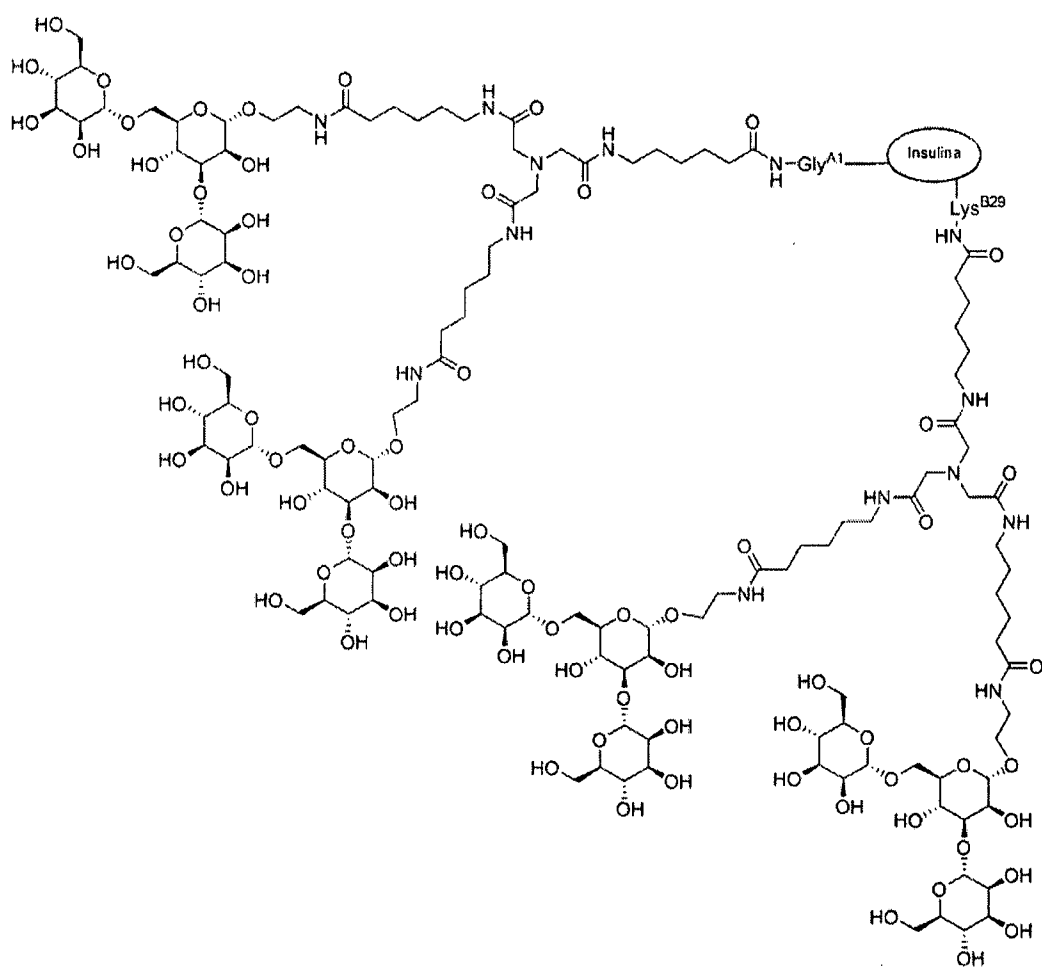
I-16,



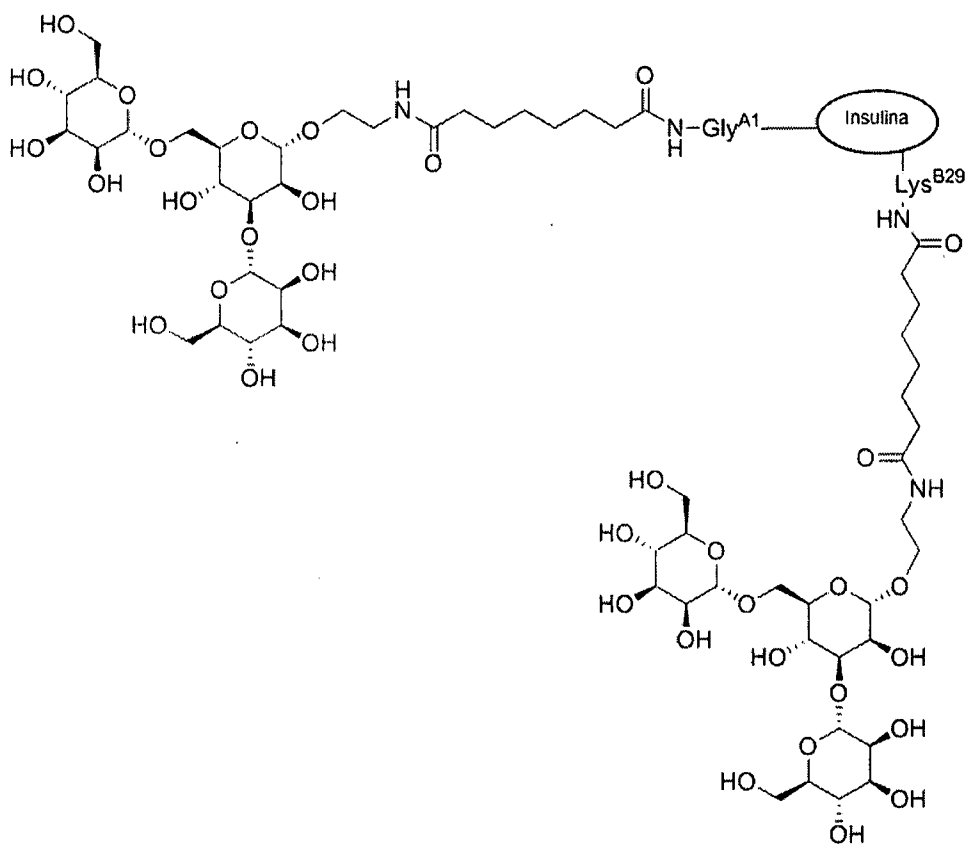
I-17,



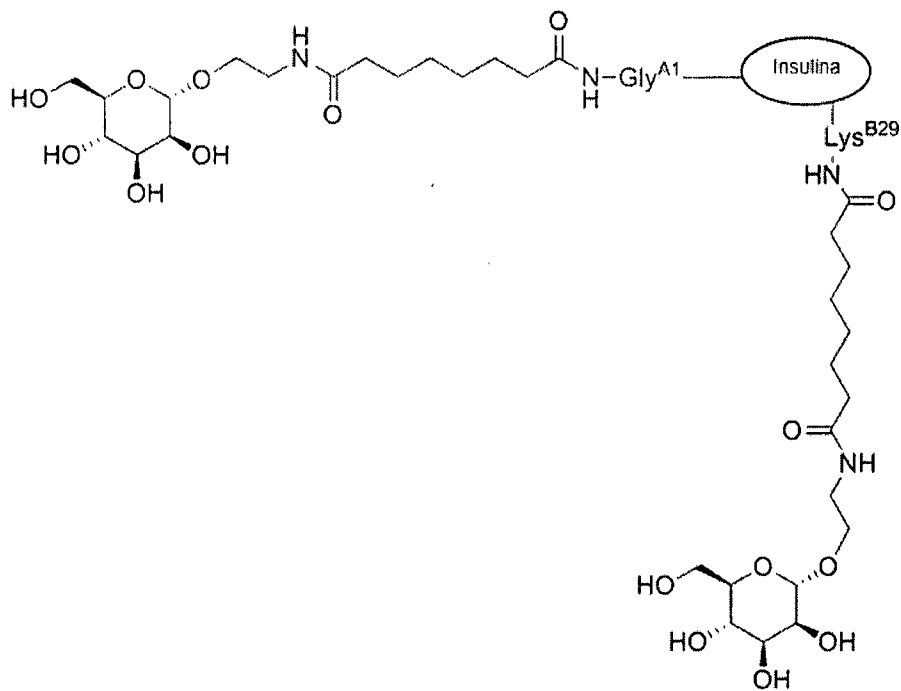
II-1,



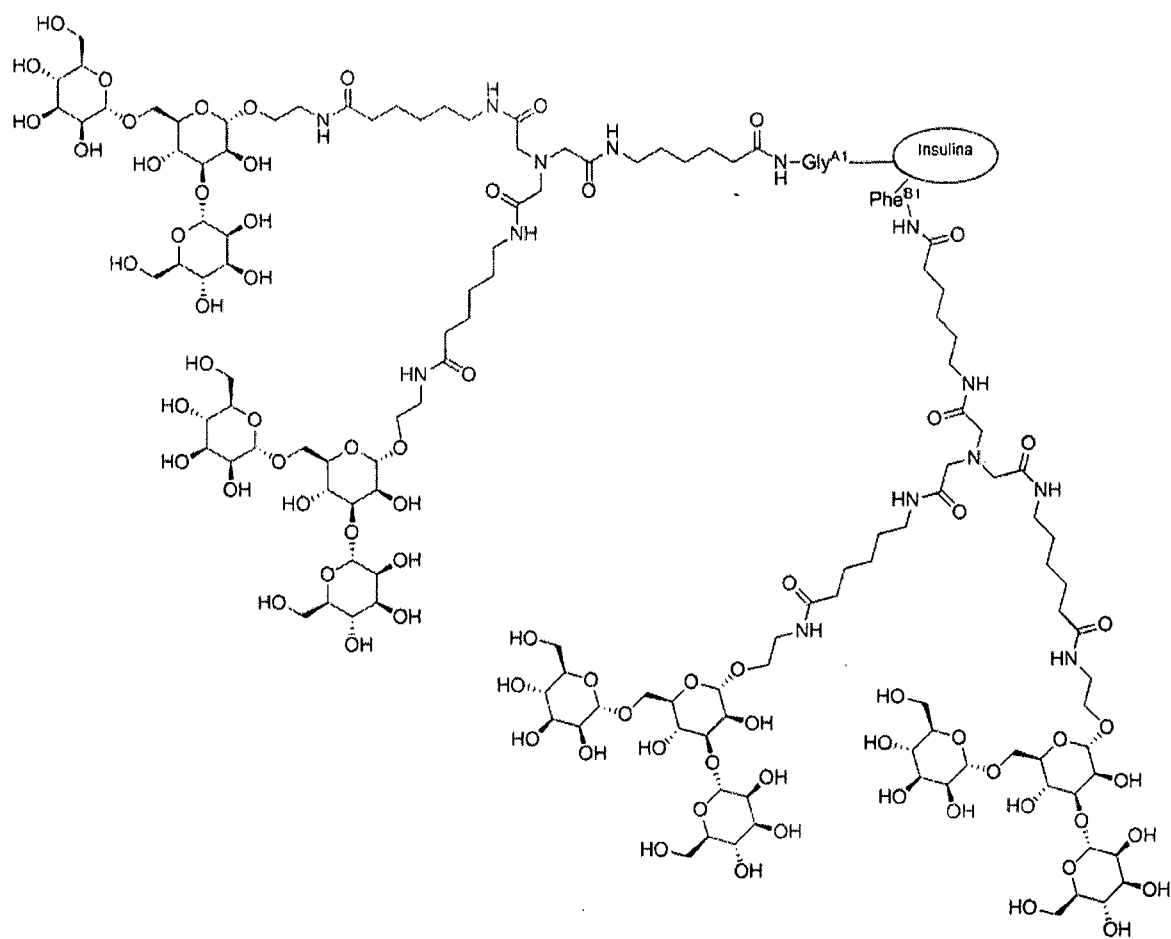
II-2,



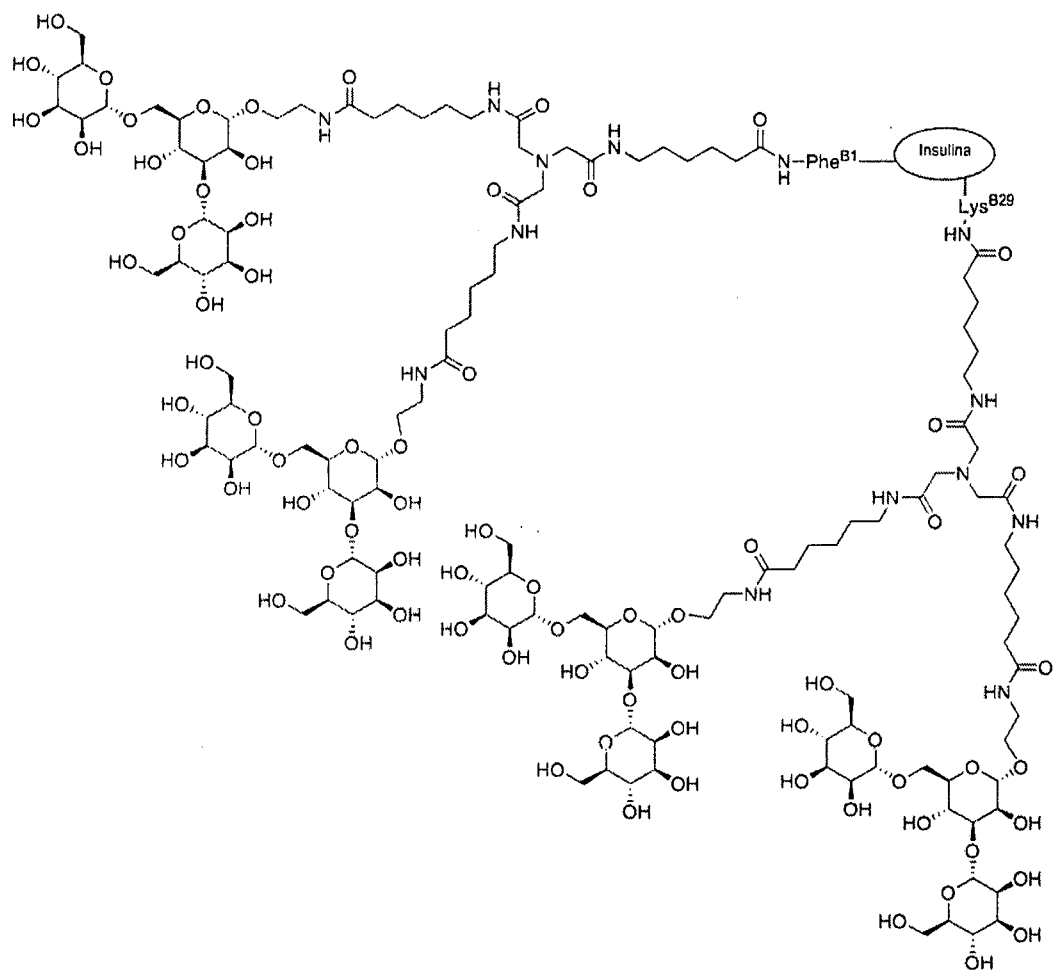
II-3,



II-4,



II-5,



II-6, y

