

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 11-095.147

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SISTEMAS BASADOS EN
CONJUGADOS INSULINA-SACÁRIDOS PARA ENTREGA
CONTROLADA DE FÁRMACO"

Solicitante: SMARTCELLS, INC.

Nuestra Ref.: P2011/000143

RESPUESTA AL OFICIO No. 15160, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 049,

DE FECHA 9 DE DICIEMBRE DE 2014

(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 el Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar la solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3 y 15;
- la Reivindicación 1 fue limitada incluyendo las características de la antigua Reivindicación 2;
- el preámbulo de la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8) se modifica para incluir la numeración de las estructuras;
- se elimina la estructura VIb-3 de la Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 10);
- se elimina la estructura VIc-2 de la Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 12);
- se adicionaron las Reivindicaciones 17 a 62, que tienen soporte en las Reivindicaciones 388-429 originalmente presentadas;

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 reivindicada.

2. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad de las Reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 reclama un conjugado que comprende un fármaco conjugado con uno o más ligandos en el que al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o fructosa, sin especificar el fármaco que se encuentra conjugado y ligandos de acuerdo a el Capítulo Descriptivo, la Examinadora señala que solo hay soporte en la descripción para insulina;
- la Reivindicación 3 no está respaldada en el Capítulo Descriptivo, ya que solo hay ejemplos para la insulina;
- la Reivindicación 8 reclama que el conjugado es de formula (VIa-1) y posteriormente presenta formulas (VIa-1) - (VIa-3); así mismo, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 10 reclama que el conjugado de fórmula (VIb-1), y posteriormente muestra fórmulas (VLB-1) - (VLB-7); y la Reivindicación 12 reclama que el conjugado es de fórmula (CIV), pero luego se muestra la fórmula (VIc-1) - (VIc-2);
- la Reivindicación 15 reclama un método de aplicación o uso del conjugado de las Reivindicaciones 1 a 12, lo cual no es materia patentable;
- el objeto reivindicado comparte materia patentable con las reivindicaciones concedidas de solicitud de patente 11-095,151, debido a que comprende ligandos de trimanosa ramificada.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, del cual fueron eliminadas las Reivindicaciones 2, 3 y 15, por lo que considero superada cualquier objeción en relación con estas reivindicaciones.

ii) Respecto a la Reivindicación 1, ésta ha sido modificada incluyendo las limitaciones de la antigua Reivindicación 3, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 74 y 78 de la Solicitud Internacional, las cuales señalan lo siguiente: "*conjugado con uno o más ligados en el que al menos un ligando comprende AETM o AEF...*" (párrafo que une las pág. 33-34), por otro lado, la ramificación trimanosa AETM y AEF se pueden ver en la página 34, y la fórmula IIIa en la página 31 cuando R¹ en las posiciones 3 y 6, cada una conjugada a un monosacárido y el trisacárido resultante se conjuga a al fármaco a través de la R¹ en la posición 1. Adicionalmente, la Reivindicación 1 también tiene soporte en cuanto: "*en el que el ligando se*

conjugado a la droga por un marco polimérico o no polimérico" el cual se puede encontrar en el párrafo que une las páginas 34-35.

Por otra parte, la Reivindicación 1 define el fármaco que hace parte del conjugado, que para el caso en concreto es insulina, de esta forma esta reivindicación reclama de forma clara tanto los ligandos como el fármaco de tal manera que la persona medianamente versada en la materia entendería el objeto de la presente invención. Por lo tanto, considero superada la objeción de la Examinadora.

Finalmente, me permito señalar que tal y como la Examinadora debe saberlo y es conocido en el ámbito de patentes, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

iii) Por otra parte, se limitaron las Reivindicación 6, 8 y 10 (antiguas Reivindicaciones 8, 10 y 12), al eliminar las estructuras VIb-3 y VIc-2. Adicionalmente, se incluyeron las fórmulas de los conjugados, quedando así:

"6. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIa-1, VI-2, o VI-3), (ver estructuras en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) 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.¹

8. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIb-1, VIb-2, VIb-4, VIb-5, VIb-6, o VIb-7), (ver estructuras en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) 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 fármaco².

10. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIc-1), (ver estructuras en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) 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.³"

iv) En cuanto a que la presente invención contiene materia ya patentada en la patente correspondiente al expediente 11-095.147, me permito señalar que de acuerdo con las

1 Pág. 2 Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

2 Pág. 3 y 4 Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

3 Pág. 5 y 6 Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

limitaciones del Capítulo reivindicatorio modificado y particularmente la nueva Reivindicación 1 considero superada la objeción de la Examinadora, en tanto los conjugados de la presente invención incluyen necesariamente aminoetiltrimanosa (AETM) o aminoetilfucosa (AEF), mientras que los sacáridos de la patente citada por la Examinadora corresponden a trimanosa y fucosa.

v) Finalmente, 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 (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de Invención; y se refiere en su examen a tres grupos inventivos, los cuales define con las siguientes características esenciales:

- 1° el conjugado de formula (VIa) de la antigua Reivindicación 8;
- 2° el conjugado de formula (VIb) de la antigua Reivindicación 9; y
- 3° el conjugado de formula (VIc) de la antigua Reivindicación 11.

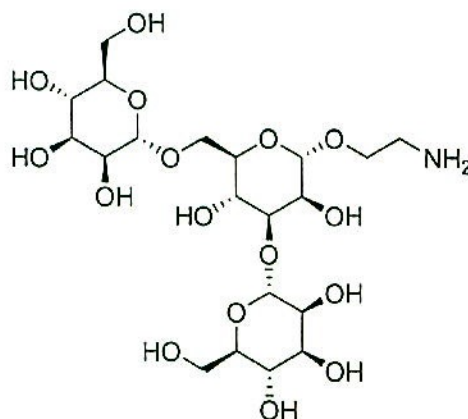
b- Respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, ya que el objeto reivindicado comparte un único concepto inventivo, tal y como me permito mostrar por medio del siguiente diagrama:



En donde todos los conjugados de la invención tienen esta estructura general y proporcionan el mismo efecto técnico. En consecuencia, el objeto reclamado se une en un único concepto inventivo general como exige el artículo 25 de la Decisión 486, ya que los conjugados reivindicados comparten características estructurales esenciales y adicionalmente tienen el mismo efecto técnico, la insulina-enlazador-sacárido. Una característica técnica especial que proporciona unidad de la invención es la característica de que en ausencia de una molécula de unión multivalente de sacáridos exógena, las moléculas actualmente reivindicadas cuando se administran a un mamífero, muestra al menos una propiedad farmacocinética o farmacodinámica del conjugado que responde a las concentraciones de un segundo sacárido, por ejemplo, glucosa o alfa-metil-manosa.

4. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz de US2004/137557 (D3), ya que describe métodos y composiciones para la remodelación de un péptido, incluyendo la adición y/o supresión de uno o más grupos para modificar el péptido. D3 describe también un método de formación de un conjugado de péptido de insulina y el grupo

b- Como se ha reiterado a lo largo del presente memorial, la Reivindicación 1 ha sido modificada, sustituyendo el término "trimanosa ramificada" por el término "aminoetiltrimanosa (AETM)" con la siguiente estructura:


$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{N} \text{-----} \text{COOH} \\
 \downarrow \text{A} \\
 \text{A} \leftarrow \begin{array}{c} \text{(Fuc)}_i \\ | \\ \text{GlcNAc} \\ | \\ \text{(R')}_n \end{array} \text{---} \text{GlcNAc} \text{---} \text{Man} \left\{ \begin{array}{l} \text{Man} \left\{ \begin{array}{l} [\text{GlcNAc} \text{---} (\text{Gal})_a]_e \text{---} (\text{Sia})_j \text{---} (\text{R})_v \end{array} \right\}_r \\ [\text{GlcNAc} \text{---} (\text{Gal})_b]_f \text{---} (\text{Sia})_k \text{---} (\text{R})_w \end{array} \right\}_s \\ \text{Man} \left\{ \begin{array}{l} [\text{GlcNAc} \text{---} (\text{Gal})_c]_g \text{---} (\text{Sia})_l \text{---} (\text{R})_x \end{array} \right\}_t \\ [\text{GlcNAc} \text{---} (\text{Gal})_d]_h \text{---} (\text{Sia})_m \text{---} (\text{R})_y \end{array} \right\}_u
 \end{array}
 \end{array}$$

a-d, i, r-u (seleccionadas independientemente) = 0 o 1;
e-j (seleccionadas independientemente) = 0 o 4;
j-m (seleccionadas independientemente) = 0 o 1;
n, v-y = 0; z = 0 o 1;
R = grupo modificado, manosa, oligo-manosa;
R' = H, residuo glucosido, grupo modificado, glococonjugado.

Página 5 de 13

invención.

Así las cosas, me permito recordarle a la Examinadora 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.⁴ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁵ En el presente caso, nada en D3 divulga explícitamente las estructuras específicas de los conjugados de la presente invención, por lo que dicha materia es novedosa.

5. a- La Examinadora establece que los documentos US2006/019874 (D1) y D3 (mencionado en el punto 4 del presente memorial), afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1.

i) La Examinadora argumenta que D1 y D3 son el estado de la técnica más cercano a la presente invención. D3 divulga métodos para modificar péptidos y señala que realizar variaciones del patrón de glicosilación en cualquier péptido tienen enormes implicaciones en la función de dicho péptido. El documento menciona que la estructura de los glicanos N-enlazados en un péptido puede variar las características del péptido, incluyendo la susceptibilidad a la proteasa, tráfico intracelular, secreción, selección del tejido objetivo, vida media biológica y antigenicidad del péptido en una célula y organismo.

Adicionalmente la Examinadora argumenta que la única diferencia entre la presente invención y D3 es que D3 no establece específicamente cual es el sitio de unión del grupo modificador a la molécula de insulina, diferencia que no concede ningún efecto técnico inesperado o sorprendente. Por lo tanto, la Examinadora señala que el problema técnico a resolver es cómo modificar la insulina conjugada divulgada en D3 para obtener una insulina modificada alternativa

Sin embargo, D1 describe conjugados de insulina y porciones modificadoras para su uso en la obtención de nuevos compuestos conjugados de insulina. D1 describe conjugados de compuestos catiónicos de insulina, donde el conjugado podría tener un sacárido, como mono, di o trisacáridos formados por manosa, galactosa, fructosa y otros sacáridos. Adicionalmente, D1 también afirma que el uso de un acoplamiento hidrolizable también puede proporcionar un efecto de liberación o de liberación controlada, y establece que los co-cristales de insulina puede contener conjugados que activen o retarden la liberación de insulina en función del perfil PK/PD, adecuado para el control de

⁴Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>

⁵Proceso 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>)

glucosa postprandial. Finalmente, D1 menciona que los sitios de unión preferidos que incluyen N-terminal A1 N-terminal, B1 N-terminal y B29 lisina cadena lateral y mono-conjugados B29 y B1, B29 di-conjugados.

ii) Posteriormente, la Examinadora realiza un segundo análisis de nivel inventivo considerando a D1 como el documento más cercano a la presente invención. La Examinadora argumenta que la diferencia entre D1 y la invención es que el sacárido utilizado es trimanosa o fucosa, mientras que el conjugado de D1 tiene un sacárido tal como glucosa. Sin embargo, dicha diferencia no proporciona ningún efecto técnico. Por consiguiente, el problema a resolver es cómo modificar los conjugados de D1, para que contiene un fármaco preferiblemente insulina, donde dicho conjugado contiene al menos un ligando de trimanosa o de fucosa. Sin embargo, dicha diferencia ha sido enseñada previamente por D1, (como el conjugado podría comprender trisacáridos de manosa, galactosa, fructosa, etc.).

iii) Adicionalmente, la Examinadora señala que los documentos US20060216265 (D2) y D3 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 7 de la invención. La Examinadora argumenta que la única diferencia entre la Reivindicación 7 de la invención y D2 es el sacárido usado.

El problema técnico que formula la Examinadora es cómo modificar los conjugados presentes en D2 para obtener un conjugado derivado de fenil-1,3,5-ticarbozamido que contiene un fármaco de presencia insulina, en donde éste conjugado contiene al menos un ligando de trimanosa o fucosa. Sin embargo, D1 ya menciona diferentes sacáridos posibles.

Además, las Reivindicaciones 8-19 no mencionan ninguna otra característica de la invención, ya que D2 que menciona la presencia de conjugados dendrímicos, donde el centro de dendrimerización podrían ser carbono o nitrógeno. Finalmente, la Examinadora afirma que D1 y D3 afectan a la actividad inventiva de la Reivindicación 13.

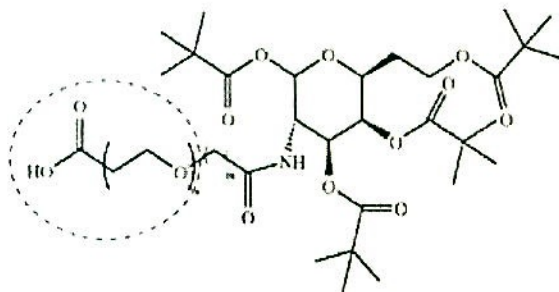
b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en particular, sobre la nueva Reivindicación 1, que ahora reclama un conjugado que comprende una insulina conjugada a uno o más ligandos en donde al menos un ligando es un aminoetiltrimanosa (AETM) o aminoetilfucosa (AEF) y en donde uno o más ligandos están conjugados a la insulina por una estructura polimérica o no polimérica.

ii) Con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, objetado por el Despacho, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”⁷ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

La Examinadora señala a D1 y D3 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, y a D2 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 7, por lo tanto, dichos documentos serán considerados como el arte previo más cercano a las reivindicaciones mencionadas.

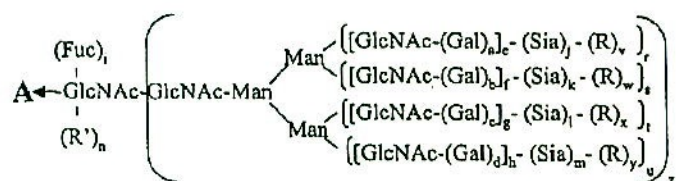
i) En primer lugar, me permito señalar las diferencias entre D1 y la Reivindicación 1 de la invención. D1 describe métodos para la cristalización de moléculas de insulina conjugada y una segunda molécula tal como polietilenglicol o mono-, di-, tri-, y oligosacáridos y polisacáridos tales como almidones, glucógeno, celulosa y gomas de polisacáridos. D1 también divulga un complejo que incluye un conjugado de compuesto de insulina con un compuesto conjugado con un modificador y un catión, en donde el conjugado de insulina se compleja con el catión. D1 describe 10 tipos de azúcar por lo tanto hay alrededor de 10 opciones diferentes. Además, el conjugado mencionado por la Examinadora es estructuralmente diferente, a los conjugados de la presente invención, tal y como se muestra a continuación:



⁷ Ibid., sección 2.13.5.1

ii) Por otro lado, en cuanto a las diferencias de D2 con la Reivindicación 1, me permito señalar que D2 describe moléculas de transporte que comprenden dendrímeros que pueden estar conjugados a una molécula biológicamente activa. En donde, D2 sugiere que los dendrímeros incluyen grupos guanidina, amidina, ureido o tioureido, unidos a átomos tetravalentes. Adicionalmente, los dendrímeros de D2 no incluyen sacáridos, en particular aminoetiltrimanosa (AETM) o aminoetilfucosa (AEF) como en los conjugados de la invención.

iii) Respecto a D3, este describe un método para la remodelación de proteínas que incluyen un polímero conjugado con una N-glicanos en la proteína que ha sido modificado para proporcionar un sitio de conjugación. D3 da a conocer en la figura 43A una estructura de N-glicano generalizada que puede tener una variedad de configuraciones posibles, sin embargo, tal y como se señaló en el apartado referente a la novedad de la presente invención, la estructura del conjugado de la presente invención y en particular de la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 7) es completamente diferente al de D3.



ya que D3 no incluye dentro de su estructura aminoetiltrimanosa (AETM) o aminoetilfucosa (AEF).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuirle al elemento diferencial

En este punto, la SIC establece “[...] no evidencia un efecto inesperado o una ventaja al procedimiento reclamado”⁸. Sin embargo, es claro que la materia reclamada presenta, de hecho, un efecto técnico; de lo contrario no podría ser catalogada como una invención, puesto que para serlo, necesariamente debe solucionar un problema técnico.

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por la Examinadora, y contrario a lo que ella misma argumenta, los conjugados de la presente invención tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que son sensibles a la concentración de un segundo polisacárido como por ejemplo glucosa o alfa-metilmanosa.

La insulina conjugada a un trisacárido ramificado en particular AETM o AEF, por un marco polimérico o no polimérico puede ser administrada a un mamífero y la disponibilidad del conjugado de insulina en el mamífero para unirse y activar el receptor de insulina es sensible a la concentración sérica de glucosa en el mamífero o a la alfa-metilmanosa administrada exógenamente, por ejemplo, la actual invención utiliza una molécula de insulina conjugada con

⁸ Resolución No. 43032, página 6, tercer párrafo.

ligandos que comprende un marco que contiene varios sacáridos y que muestra que cuando el conjugado es administrado a un sujeto, por ejemplo, el modelo de minicerdo, la disponibilidad del conjugado de insulina para interactuar con el receptor de la insulina es sensible a la concentración sérica de glucosa. Por lo tanto, a bajos niveles de glucosa en la sangre, el conjugado no está disponible para interactuar con el receptor de la insulina, pero al aumentar los niveles de glucosa en suero, el conjugado se vuelve disponible para interactuar con el receptor de la insulina, y la cantidad de conjugado que está disponible para interactuar con el receptor de la insulina es proporcional a la cantidad de glucosa en el suero. Este efecto se correlaciona con la presencia del sacárido en el conjugado y no a otras características en el conjugado.

D. Deducir el problema técnico objetivo

La Examinadora formula los siguientes problemas técnicos:

¿cómo modificar la insulina conjugada divulgada en el documento D3 con el fin de obtener una insulina modificada alternativa?

¿Cómo modificar los conjugados presentes en D1, para obtener un conjugado que contiene un fármaco, de preferencia insulina, donde este conjugado contiene al menos un ligando de trimannosa o de fucosa? (subrayado fuera del texto)

¿Cómo modificar los conjugados presentes en el documento D2, para obtener un conjugado derivado de fenil-1,3,5-tricarboxamido que contiene un fármaco, de preferencia insulina, donde este conjugado contiene al menos un ligando de trimannosa o de fucosa? (subrayado fuera del texto).

De los problemas técnicos formulados por la Examinadora, se encuentra que el primer problema técnico no considera el efecto técnico de la presente invención, y tal y como lo señala la Guía para el Examen de patentes de la SIC la forma correcta de formular un problema técnico es la siguiente: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁹ (Subrayado y negrilla fuera del texto), por lo tanto, la Examinadora se equivoca al considerar que la presente invención no tiene un efecto técnico, y al no considerar dicho efecto en la formulación del problema técnico.

⁹ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1

Por otra parte los otros dos problemas técnicos formulados por la Examinadora incluyen parte de la solución, es decir dichos planteamientos incluyen apuntadores a la solución, por lo que se estaría partiendo de un análisis en retrospectiva, pues al incluir parte de la solución dentro del problema técnico, la respuesta a dicho problema se haría obvia. Lo anterior encuentra soporte en el Manual Andino de Patentes en la Sección 10.2.1 establece que "Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente"¹⁰.

Por lo tanto, me permito señalar que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es proporcionar una insulina que tiene una propiedad farmacodinámica y/o farmacocinética que es sensible a la presencia de un segundo sacárido en el suero de un mamífero cuando la insulina se administra a dicho mamífero.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que *"esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada"* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

Así las cosas, y a la luz de los resultados mencionados anteriormente, es evidente que D1, D2 y D3 no le sugieren a la persona medianamente versada en la materia cómo desarrollar la materia aquí reclamada sin requerir esfuerzos intelectuales adicionales.

Tal y como se señaló a lo largo del presente memorial, D1, D2 y D3 divulgan conjugados estructuralmente diferentes a los de la presente invención, y de ninguna manera sugieren o enseñan a presencia de aminometilmanosa (AETM) o aminometilfucosa (AEF), y mucho menos que la presencia de estos sacáridos pudiera llegar a determinar la disponibilidad de la insulina para actuar con el receptor, dependiendo de las concentraciones de glucosa en sangre.

Sea esta la oportunidad para recordarle al Despacho que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala: *"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera*

¹⁰ Manual Andino de Patentes. OMPI. Sección 10.2.1. Análisis problema-solución. Página 77. 2004.

vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

‘Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el Examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”¹¹ (Mi énfasis).

Adicionalmente, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, 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 documentos¹². Además, el MAP 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 previo¹³. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”¹⁴ (énfasis fuera del texto).

¹¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

¹² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹³ *Ibid.* Sección 10.8.1.

¹⁴ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

En el presente caso, no solo la configuración estructural de los conjugados es inesperada a la luz de D1, D2 y D3, sino también el efecto técnico proporcionado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1, D2 y D3, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1, D2 y D3, por lo que el invento reclamado es inventivo.

Por consiguiente nada en D1-D3 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a los conjugados de la presente invención, que tienen un ligando que incluye un sacárido, que es sensible a las concentraciones sistémicas de un segundo sacárido tal como glucosa, ya que la presente invención pretende conjugados con perfiles PK/PD que responden a cambios de concentración de los sacáridos. Adicionalmente, no hay ninguna descripción en D1-D3 que hubiera sugerido a la persona medianamente versada en la materia que la insulina se puede conjugar con trimanosa ramificada o L-fucosa y que estos conjugados pueden ser administrados a un paciente en ausencia de una lectina CoA y el conjugado de insulina se encuentre disponible para interactuar con el receptor de la insulina sólo de una manera sensible a la glucosa.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los conjugados aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los conjugados de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su 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,



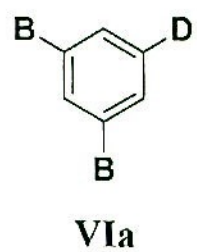
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXO: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Recibo de pago por concepto de 52 reivindicaciones adicionales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un conjugado que comprende una insulina conjugada a uno o más ligandos en donde al menos un ligando es un aminoetiltrimanosa (AETM) o aminoetilfucosa (AEF) y en donde uno o más ligandos están conjugados a la insulina por una estructura polimérica o no polimérica.
2. 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}.
3. El conjugado de la Reivindicación 1, 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).
4. 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.
5. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIa):



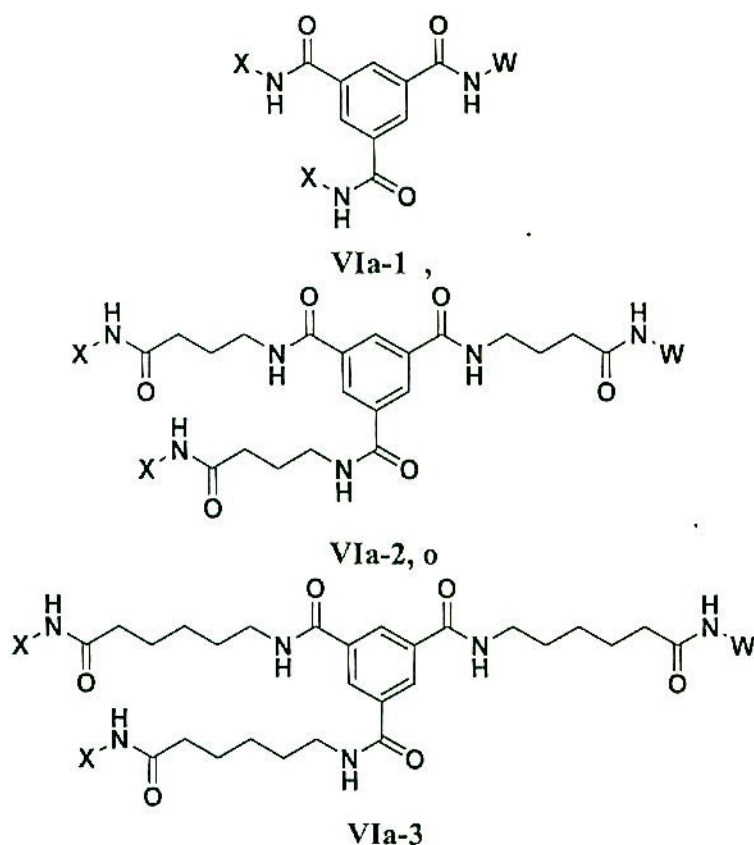
en donde -B es -T-L^B-X;
 cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o L-fucosa;
 cada ocurrencia de L^B es independientemente un enlace covalente o un grupo derivado a partir de la conjugación covalente de un T con un X, el cual 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 independientemente 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.

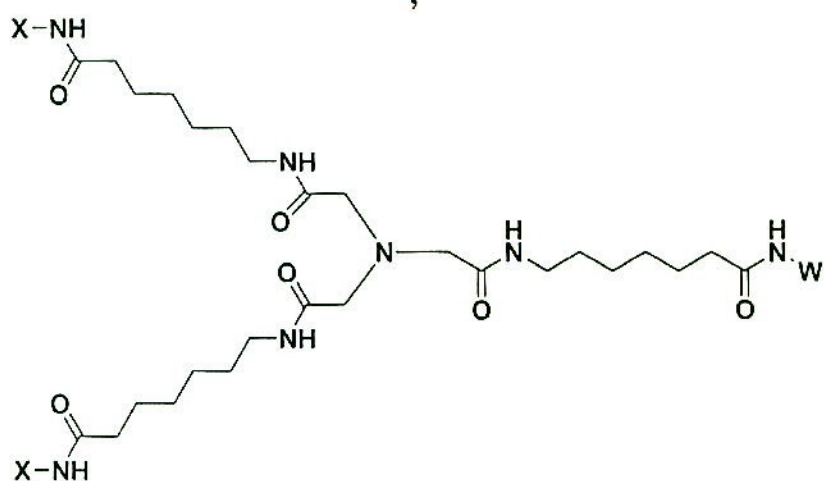
6. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIa-1, VI-2, o VI-3):



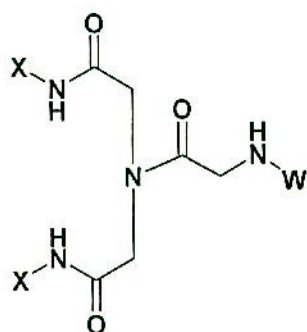
en donde cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende trimanosa ramificada o L-fucosa; y W es un fármaco.

7. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIb):

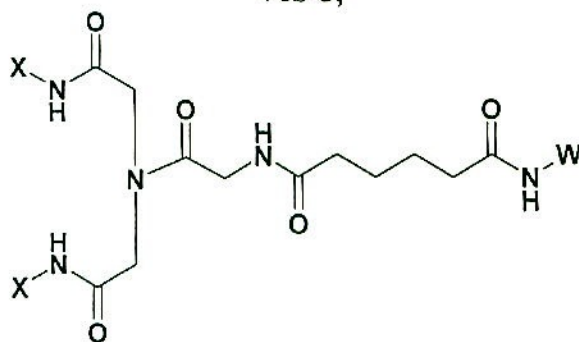




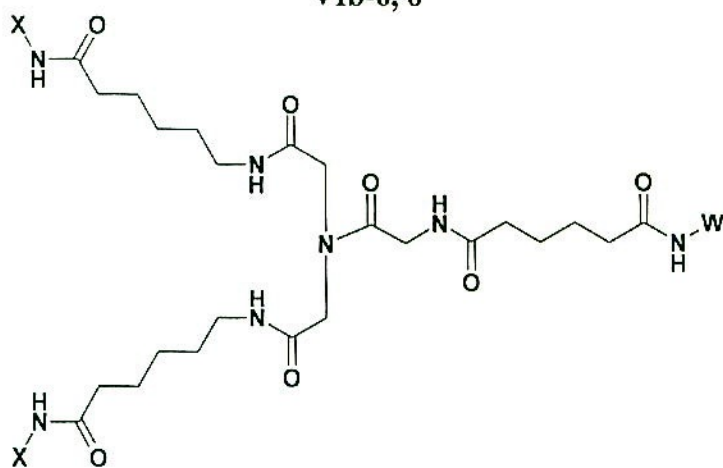
VIb-4,



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.

9. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (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;

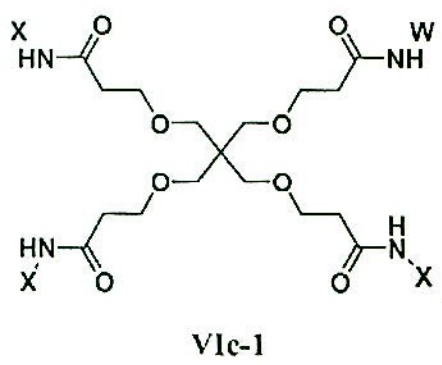
 cada ocurrencia de W es independiente un fármaco;

 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

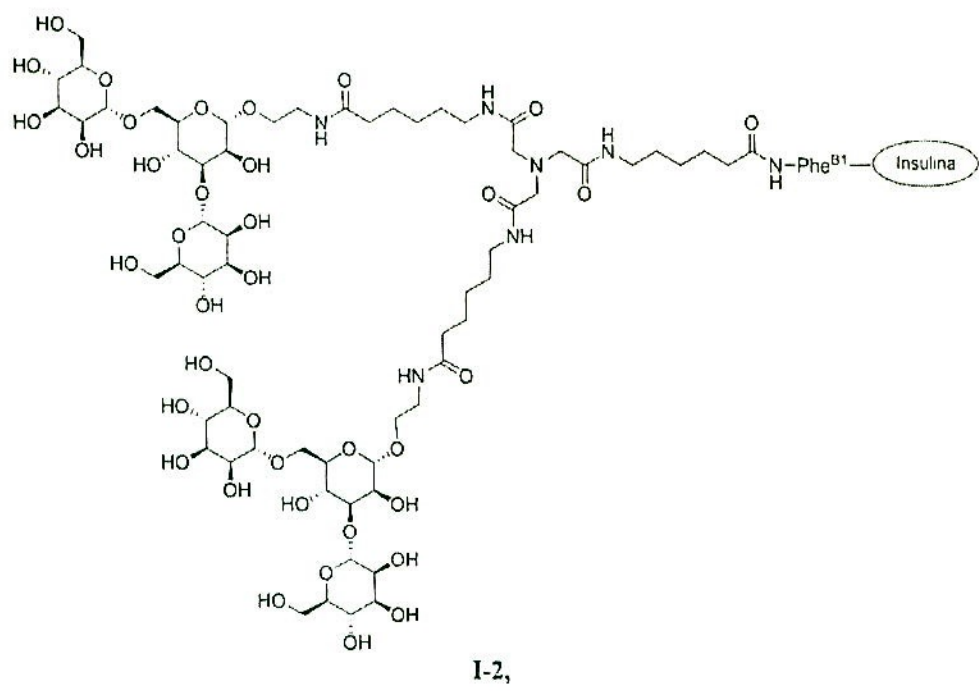
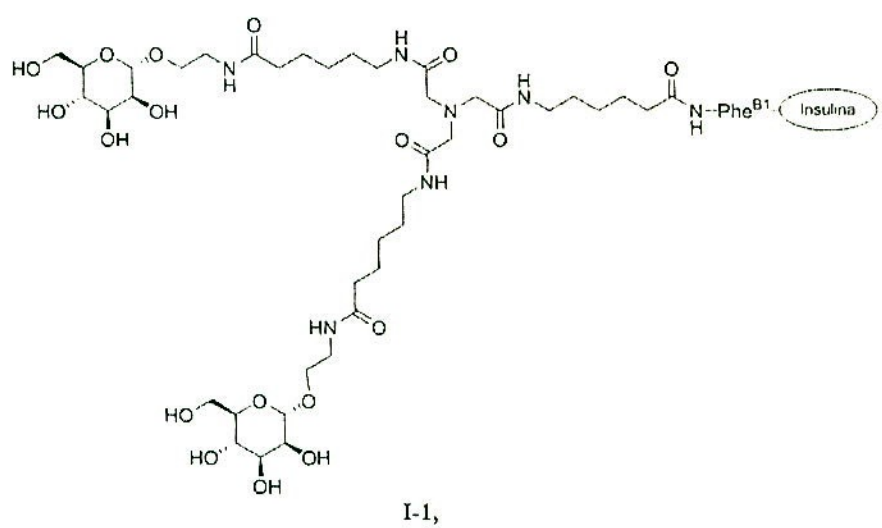
 cada ocurrencia de R es independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, o una fracción de acilo, fracción de arilalquilo, fracción alifática, fracción de arilo, fracción de heteroarilo, o fracción heteroalifática.

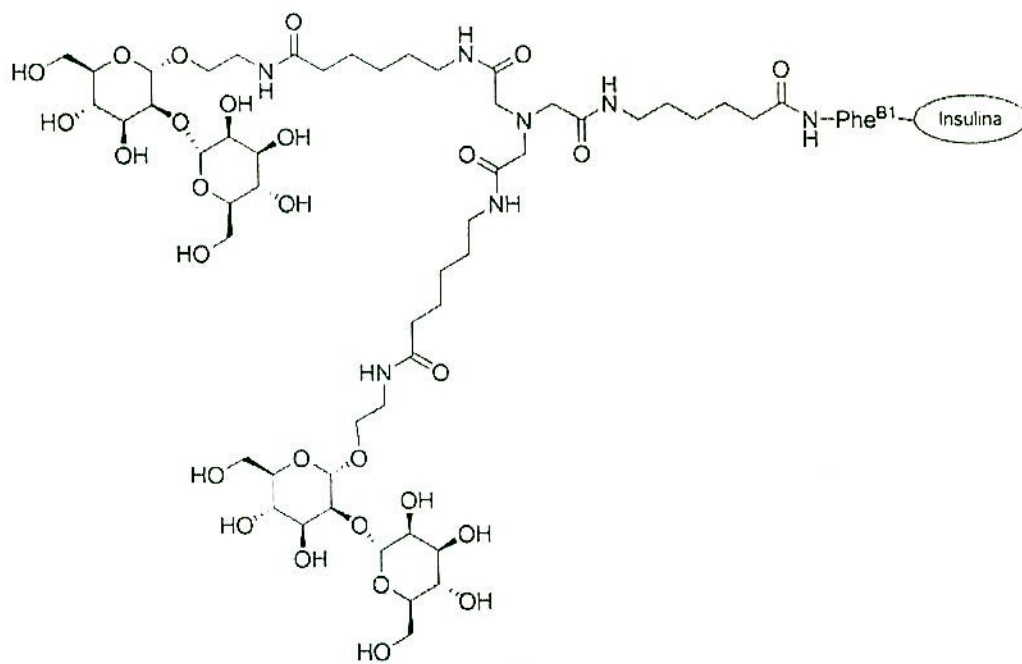
10. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el conjugado es de la fórmula (VIc-1):



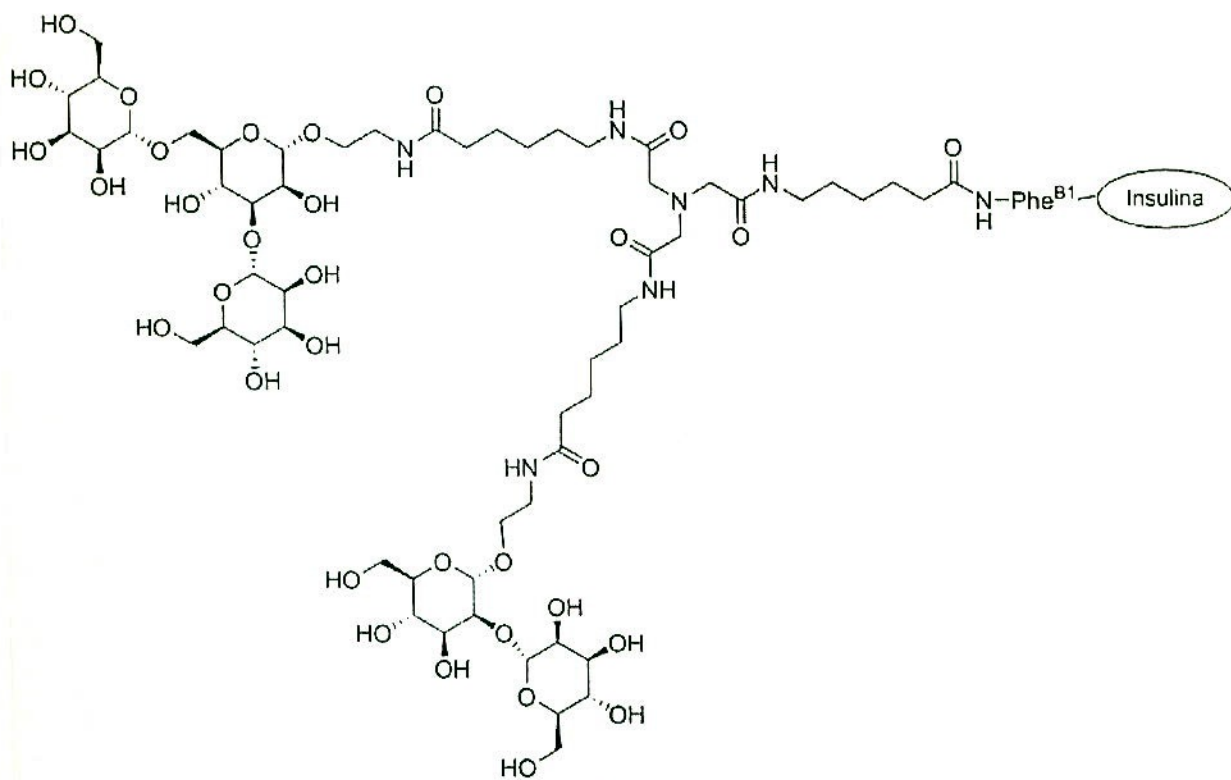
en donde cada ocurrencia de X es independientemente un ligando, y en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o L-fucosa; y W es un fármaco.

- 11. Una formulación de liberación sostenida que comprende un conjugado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 12. La formulación de la Reivindicación 11, en donde el fármaco es una molécula de insulina y la formulación comprende protamina y zinc.
- 13. Un conjugado que comprende una fórmula seleccionada del grupo que consta de:

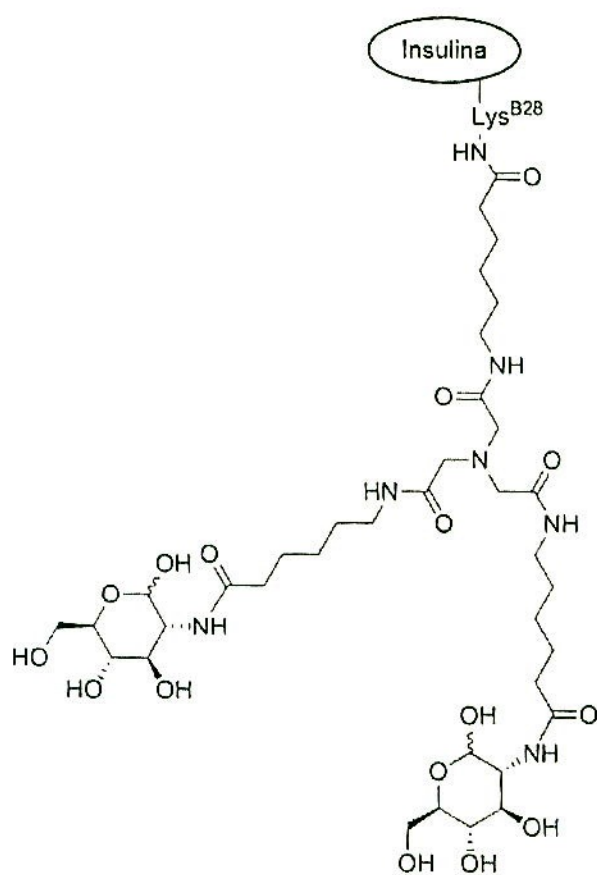




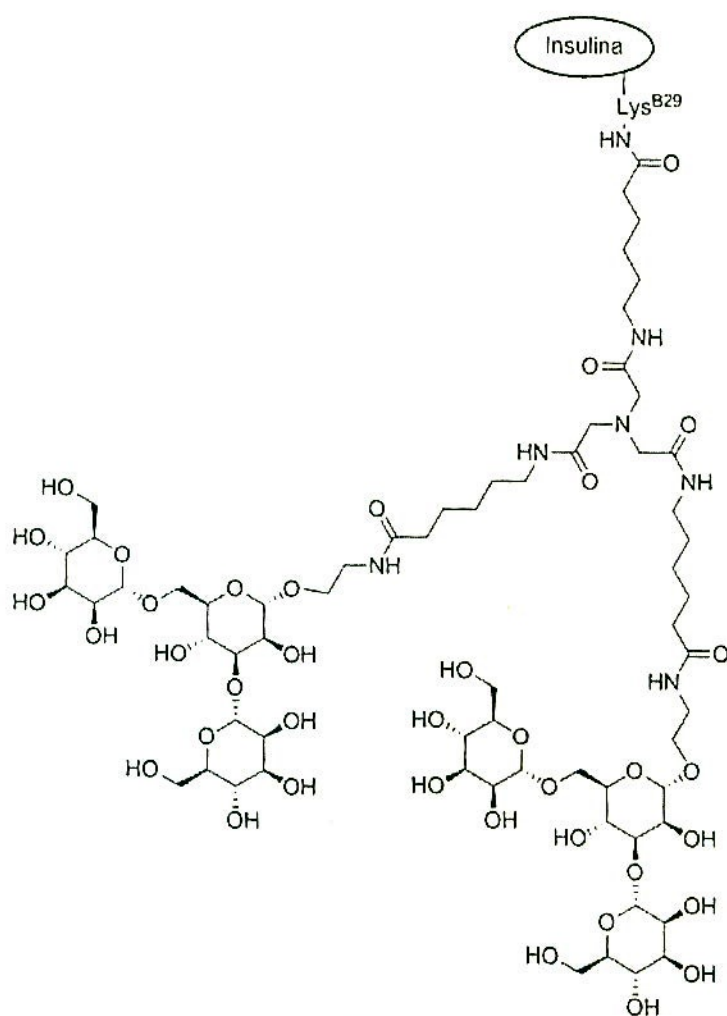
I-3,



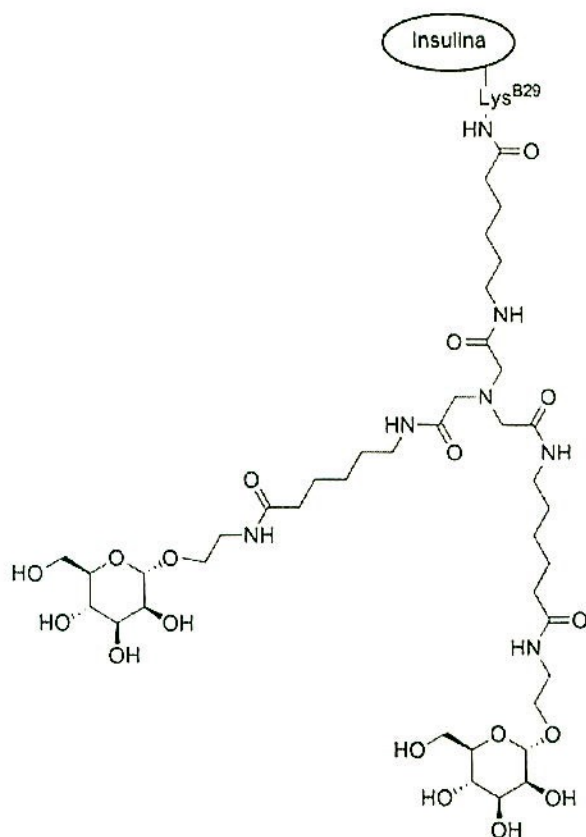
I-4,



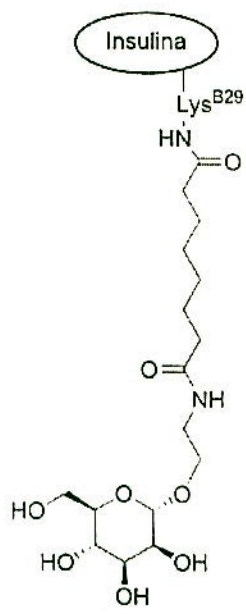
I-5,



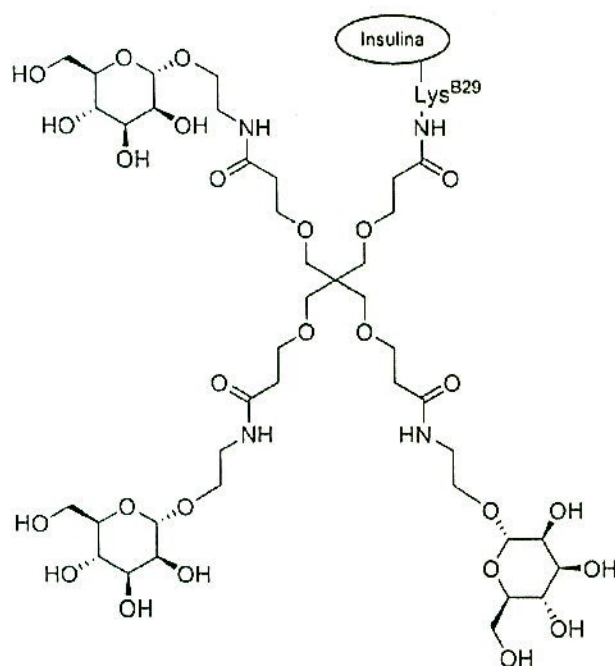
I-6,



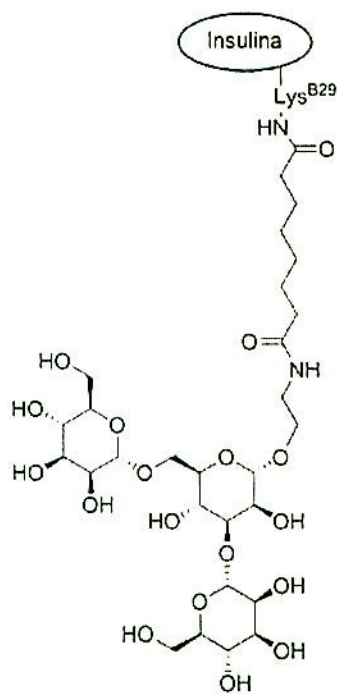
I-7,



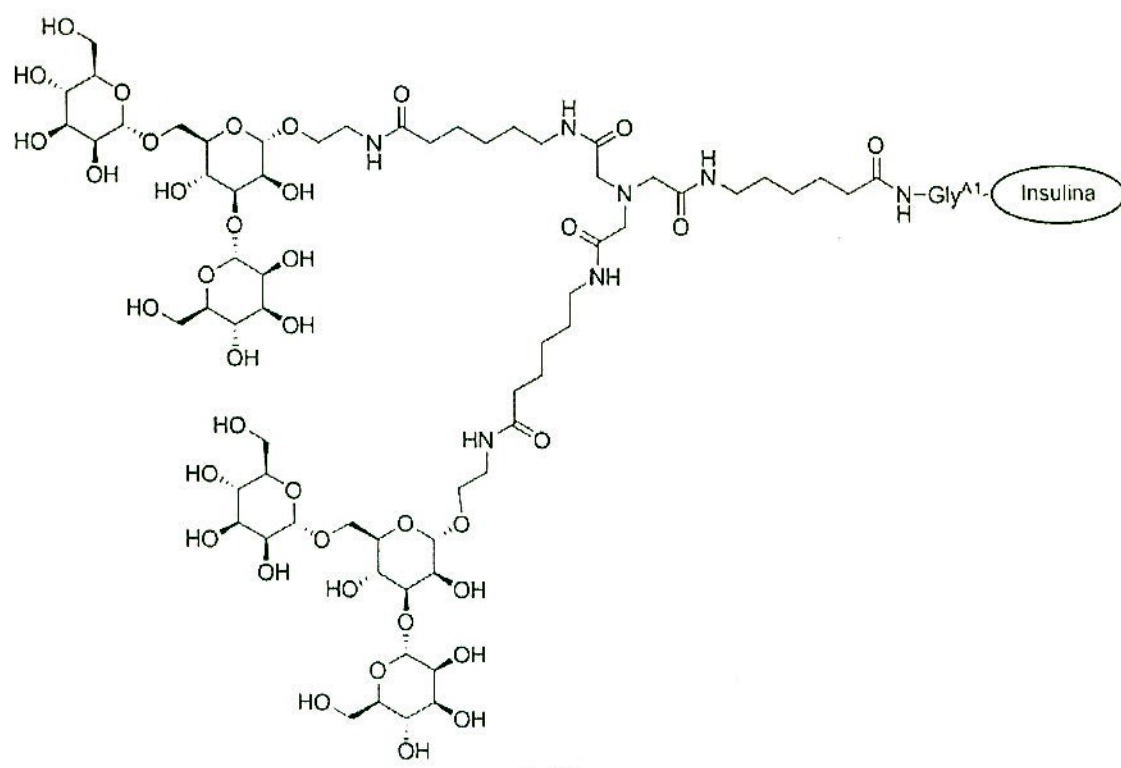
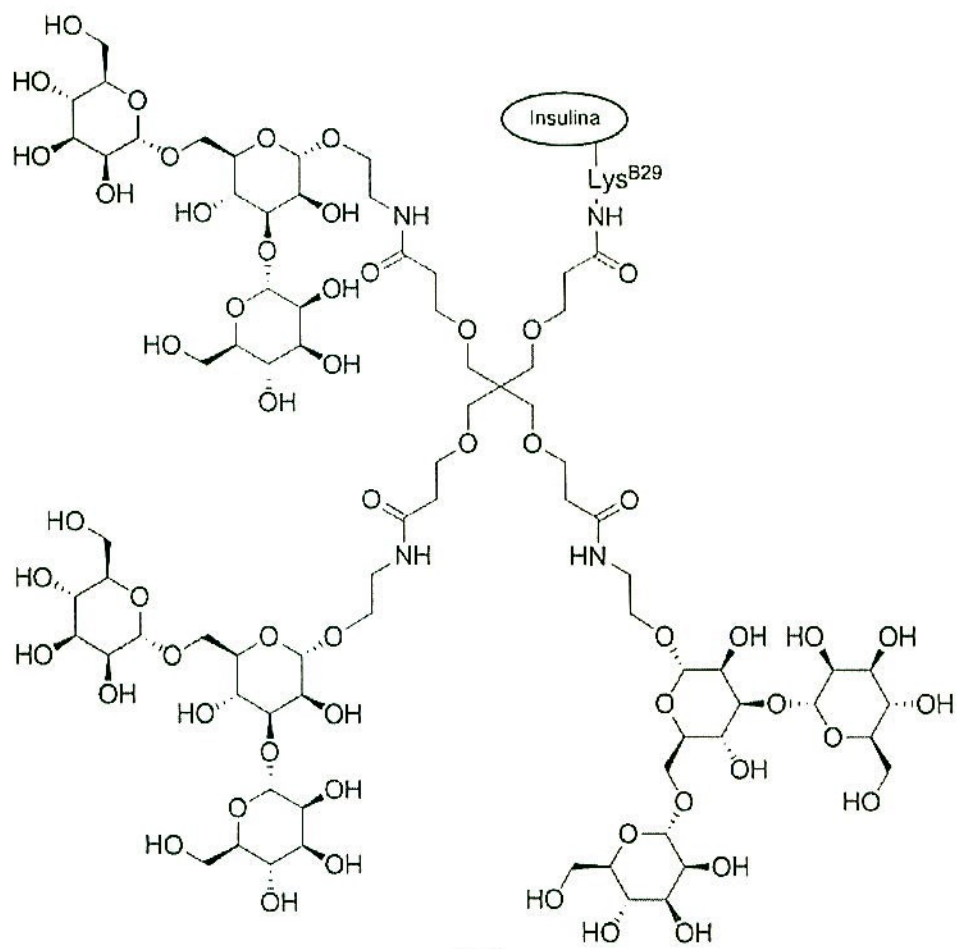
I-8,

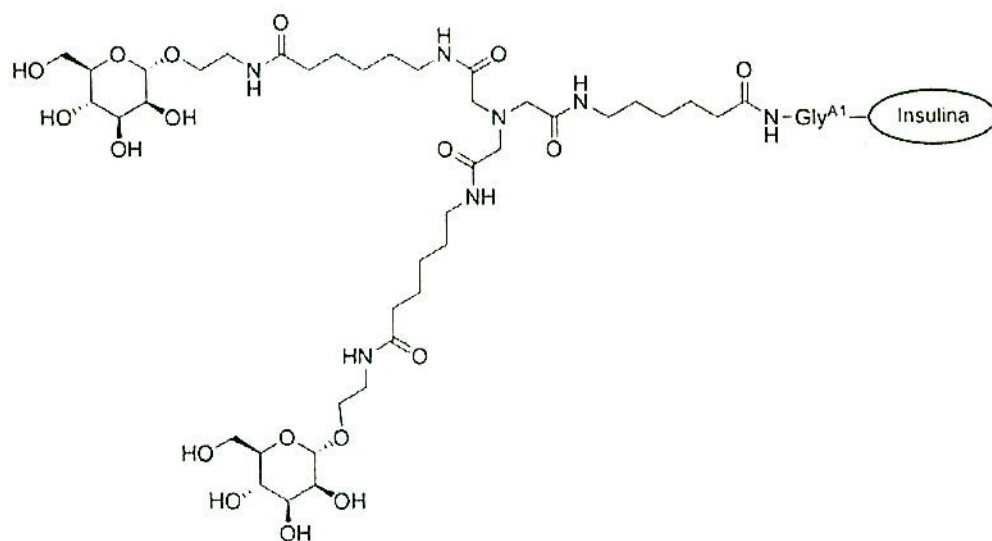


I-9,

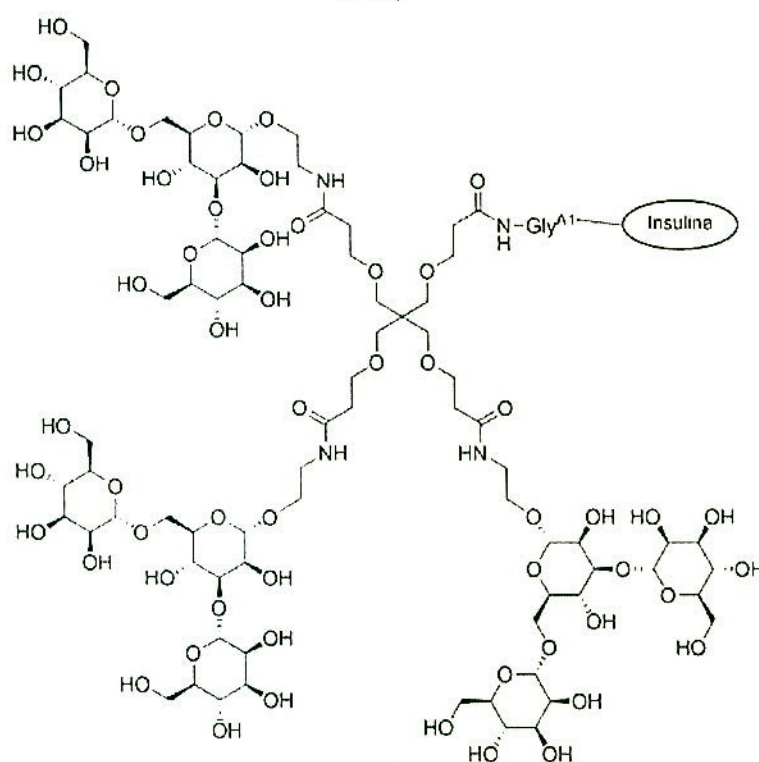


I-10,

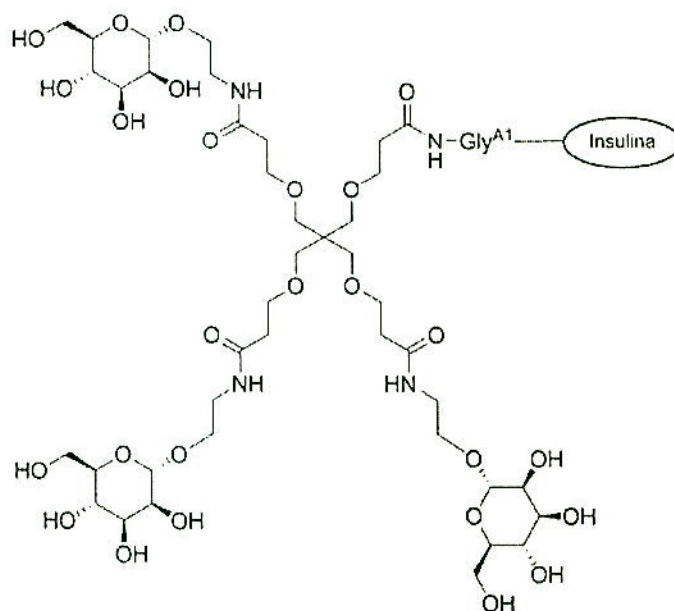




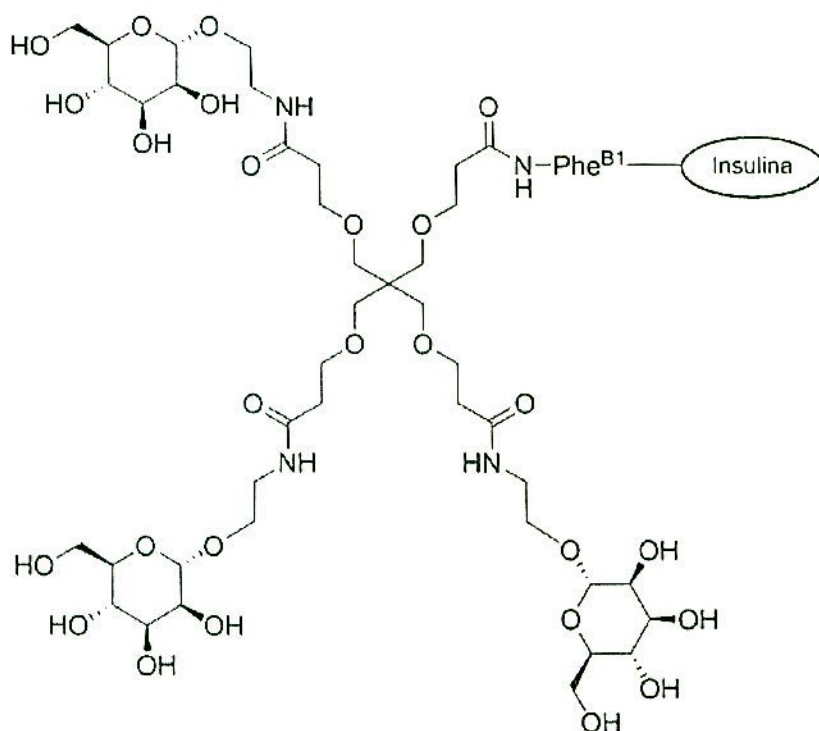
I-13,



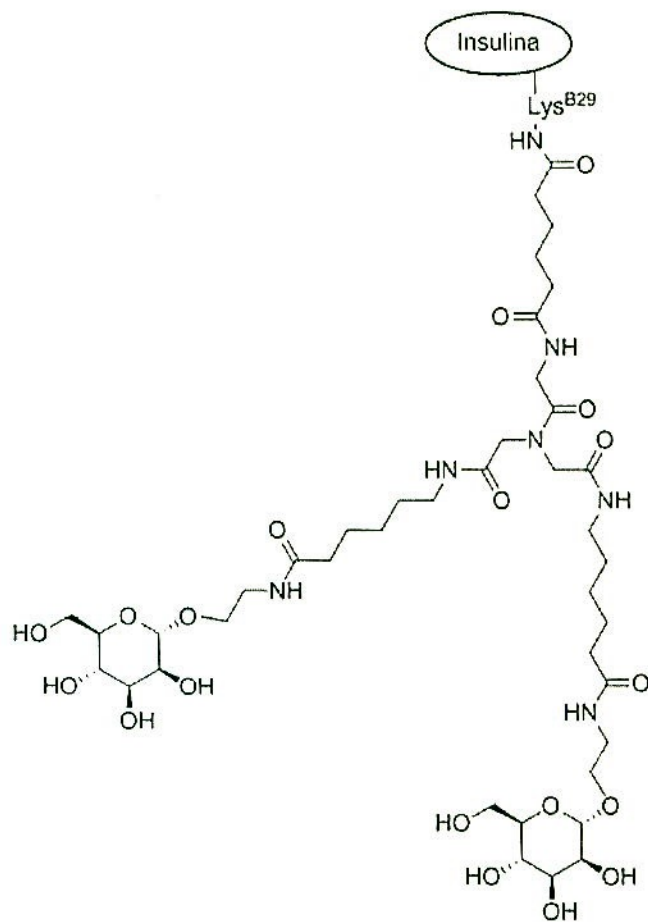
I-14,



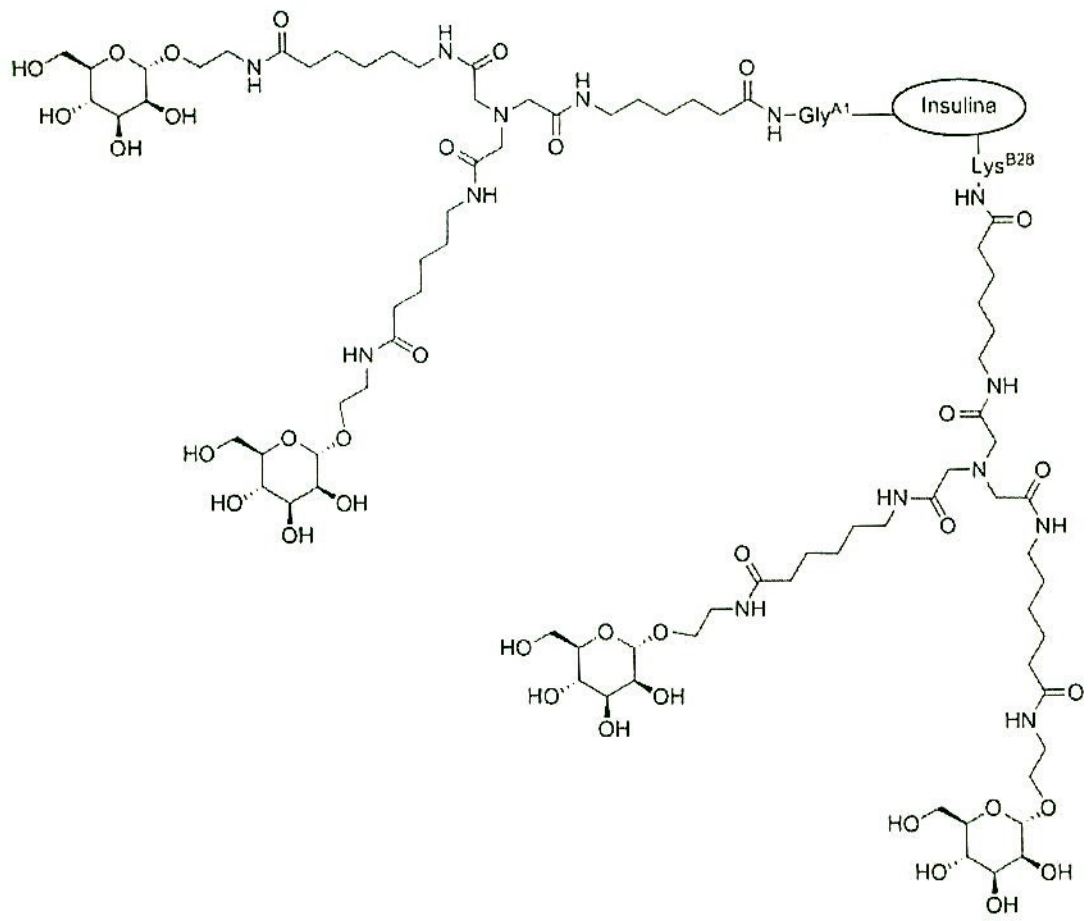
I-15,



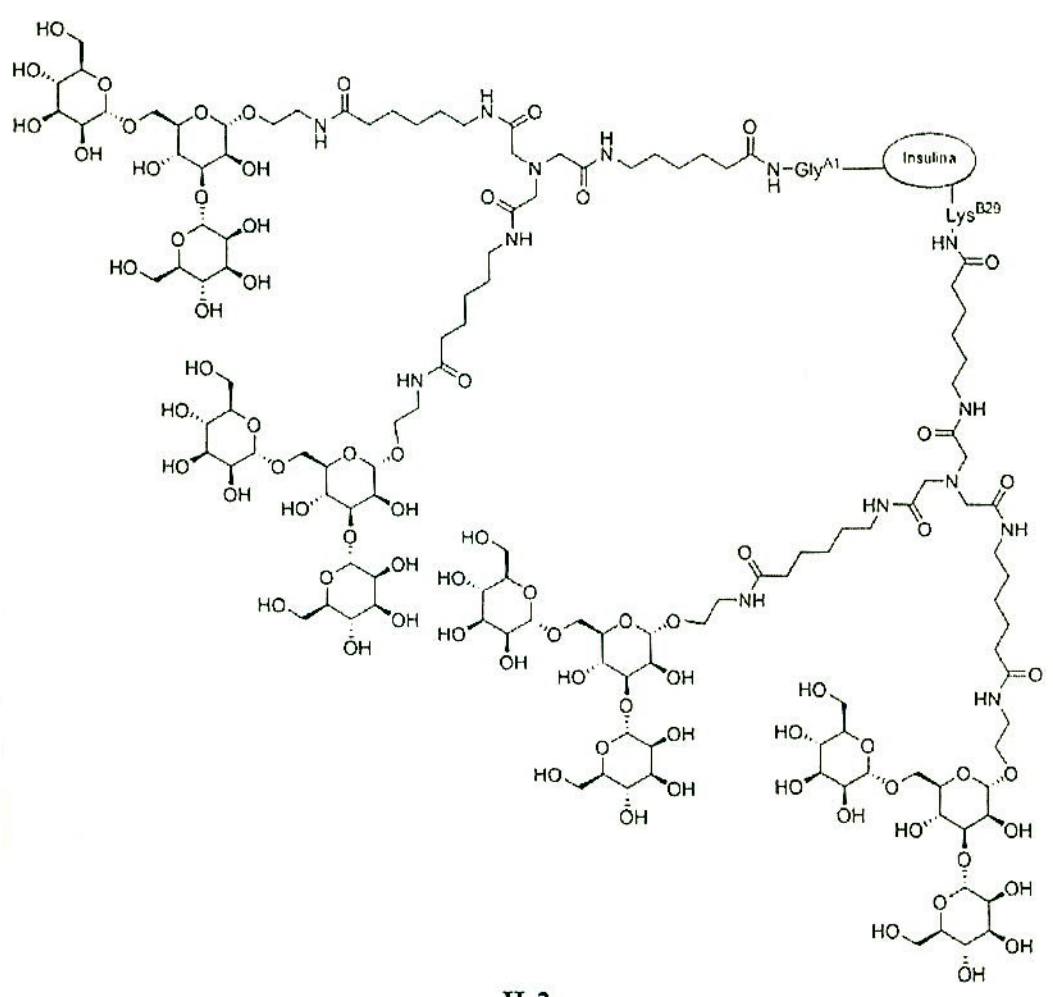
I-16,



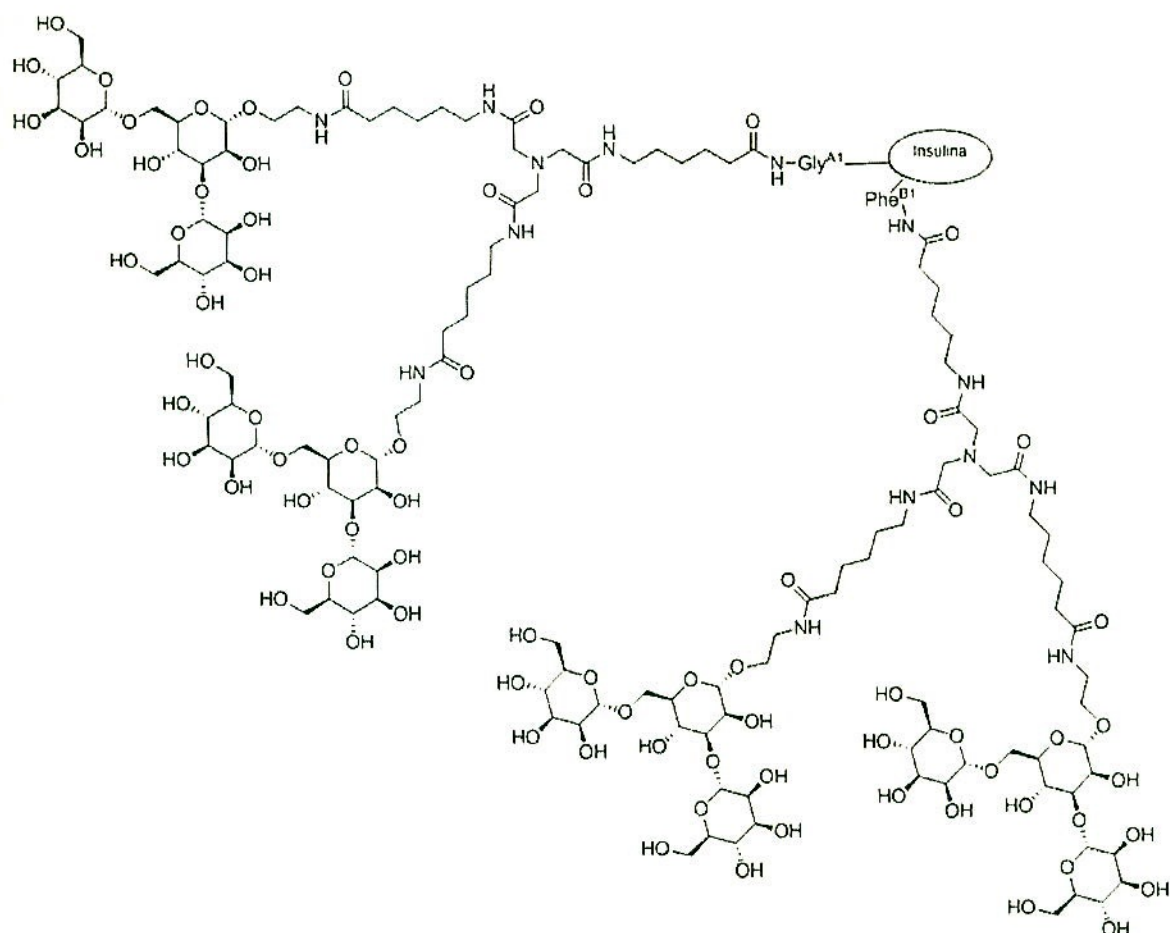
I-17,



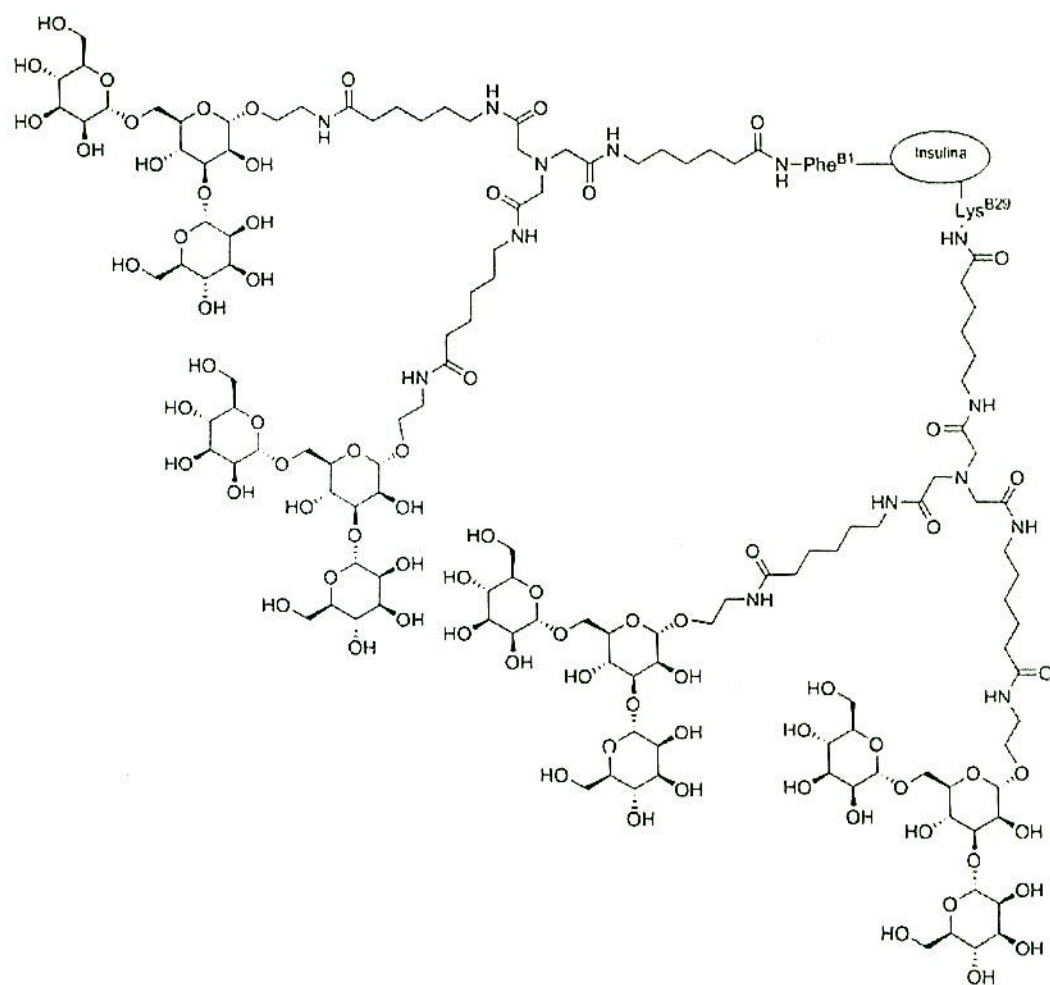
II-1,



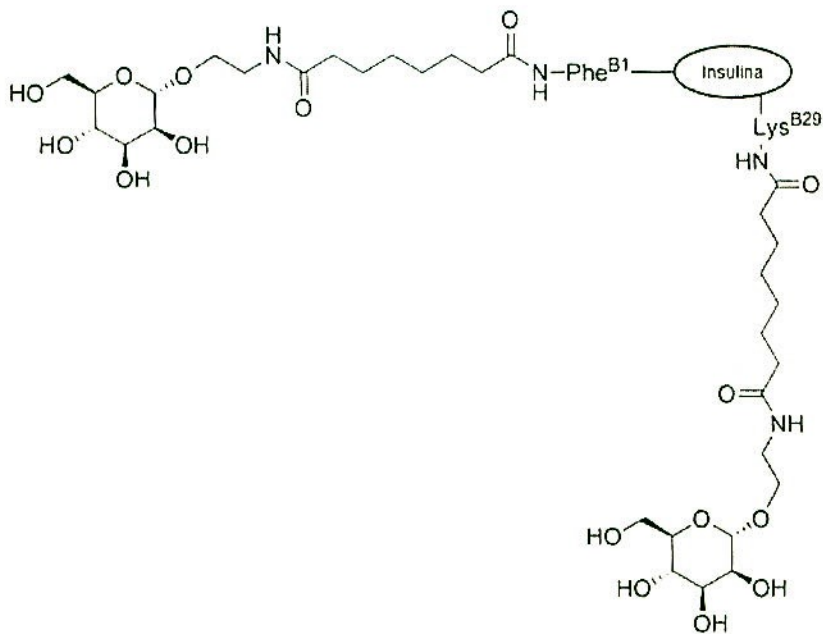
II-2,



II-5,



II-6, y



II-7.

14. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada con uno o más ligandos que se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de, aminoetiltrimanosa (AETM), β -aminoetil-N-acetilglucosamina (AEGA), y aminoetilfucosa (AEF).
15. El conjugado de la Reivindicación 14, en donde la molécula de insulina se conjuga a través del residuo aminoácido A1, a través del residuo aminoácido B1, o a través del grupo épsilon-amino de Lys^{B29}.
16. El conjugado de la Reivindicación 14, en donde la molécula de insulina se conjuga con dos o más ligandos diferentes.
17. Un conjugado que comprende un molécula de insulina conjugada a uno a mas ligandos en donde al menos un ligando comprende aminoetilglucosa (AEG), amietilmanosa (AEM), aminoetilbimanosa (AEBM), aminoetiltrimanosa (AETM), β -aminoetil-N-acetilglucosamina (AEGA, o amietilfucosa (AEF); en donde el conjugado se caracteriza porque, cuando el conjugado se administra a un mamífero en ausencia de una molécula de unión multivalente de sacáridos exógena, al menos una propiedad farmacocinética o farmacodinamia del conjugado es sensible a la concentración de suero sacárido en el suero de un mamífero.
18. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde la molécula de insulina esta conjugada vía A1 al residuo del aminoácido.

19. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde la molécula de insulina esta conjugada vía B1 al residuo del aminoácido.
20. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde la molécula de insulina esta conjugada a través del grupo amino-épsilon de Lys^{B29}.
21. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde la molécula de insulina esta conjugada a través del grupo amino-épsilon de Lys^{B3}.
22. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetilglucosa (AEG).
23. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetilmanosa (AEM).
24. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetilbimansa (AEBM).
25. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetiltrimansa (AETM).
26. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetil-N-acetilglucosamina (AEGA).
27. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 21, en donde uno o más ligandos son aminoetilfucosa (AEF).
28. El conjugado de la Reivindicación 17, en donde la molécula de insulina esta conjugada dos o más ligandos separados.
29. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde la molécula de insulina está conjugada con dos ligandos separados.
30. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde la molécula de insulina esta conjugada a tres ligandos separados.
31. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde la molécula de insulina esta conjugada a cuatro ligandos separados.
32. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde dos o más ligandos separados están conjugados a una única estructura que también se conjuga con la insulina.

33. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde dos o más ligando separados y la molécula de insulina se encuentran cada uno en una rama separada de un marco único conjugado ramificado.
34. El conjugado de la Reivindicación 28, en donde dos o más ligandos separados y cada molécula de insulina se encuentran en extremos de ramas separadas de un marco único conjugado ramificado.
35. El conjugado de la Reivindicación 28, en el que los dos o más ligandos separados se conjugan con la molécula de insulina a través de dos o más puntos diferentes de conjugación.
36. El conjugado de la Reivindicación 35, en el que la molécula de insulina se conjuga a través del residuo de aminoácido A1 y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29}.
37. El conjugado de la Reivindicación 36, en el que la molécula de insulina se conjuga con dos marcos separados conjugados que están cada uno conjugado con uno o más ligandos diferentes.
38. El conjugado de la Reivindicación 36, en el que la molécula de insulina se conjuga con dos marcos conjugadas separadas que están cada uno conjugado con un ligando.
39. El conjugado de la Reivindicación 36, en el que la molécula de insulina se conjuga con dos marcos conjugadas ramificados separados que cada uno conjuga a dos ligandos.
40. El conjugado de la Reivindicación 39, en el que los ligandos se encuentran en ramas separadas de la estructura del conjugado ramificado.
41. El conjugado de la Reivindicación 40, en el que los ligandos están situados en extremos terminales de las ramificaciones separadas de las estructuras conjugadas ramificadas.
42. El conjugado de una cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son aminoetilglucose (AEG).
43. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son aminoetilmanosa (AEM).
44. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son aminoetilbimansa (AEBM).

45. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son aminoetiltrimanosa (AETM).
46. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son β -aminoetil-N-acetilglucosamina (AEGA).
47. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 28-41, en el que los dos o más ligandos separados son aminoetilfucosa (AEF).
48. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a aminoetilglucosa (AEG).
49. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a aminoetilmanosa (AEM).
50. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a aminoetilbimanosa (AEBM).
51. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a aminoetiltrimanosa (AETM).
52. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada con β -aminoetil-N-acetilglucosamina (AEGA).
53. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a aminoetilfucosa (AEF).
54. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 48-53, en el que la molécula de insulina se conjuga a través del residuo de aminoácido A1.
55. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 48-53, en el que la molécula de insulina se conjuga a través del residuo de aminoácido B1.
56. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 48-53, en el que la molécula de insulina está conjugado a través del grupo epsilon-amino de Lys^{B29}.
57. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 48-53, en el que la molécula de insulina es insulina glulisina conjugado a través del grupo epsilon-amino de Lys^{B3}.
58. El conjugado de cualquiera de las Reivindicaciones 48-53, en el que la molécula de insulina se conjuga a través del residuo de aminoácido A1 y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29}.

59. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a través del residuo de aminoácido A1 a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AEF (aminoetilfucosa) situado en los extremos de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29} a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AEF situado en extremos terminales de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado.

60. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a través del residuo de aminoácido A1 a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AETM (aminoetiltrimanosa) situado en los extremos de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29} a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AETM situado en extremos terminales de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado.

61. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a través del residuo de aminoácido A1 a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AEG (aminoetilglucosa) situado en los extremos de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29} a un marco conjugado ramificado que tiene dos ramas separadas con AEG situados en extremos terminales de las dos ramas separadas del marco conjugado ramificado.

62. Un conjugado que comprende una molécula de insulina conjugada a través del residuo de aminoácido A1 a un marco conjugado ramificado que tiene AETM (aminoetilglucosa) situado en el extremo de las ramas separadas del marco conjugado ramificado y el grupo épsilon-amino de Lys^{B29} a un conjugado ramificado marco de haber AETM encuentra en terminal del marco conjugado ramificado.
