

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-124244- -00005-0000

Fecha: 2013-06-04 16:17:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: PI.-**GLAXO GROUP LIMITED**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FUSIONES Y CONJUGADOS DE FÁRMACO**".-Clase **A61K 47/48**.-Expediente número **11-124.244**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 5 de Marzo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **4375**, en relación con las Excepciones a la patentabilidad, la Claridad del capítulo reivindicatorio y del capítulo descriptivo, la Unidad de invención, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Capítulo Descriptivo.**

Con respecto a la descripción de la solicitud, el Señor Examinador señala que se hace evidente en distintas ocasiones un método de tratamiento a enfermedades asociadas con hiperglucemia, procedimientos para regular la capacidad de respuesta a insulina y aumentar la captación de glucosa por la célula, así como para regular la sensibilidad a insulina.

A este respecto me permito solicitar al señor Examinador, que la presente solicitud y en especial el capítulo descriptivo, sea visto como un todo, ya que a lo largo de dicha descripción se hace referencia a la composición de fusión o conjugado que es el objeto de reclamación dentro del Nuevo capítulo reivindicatorio. Es más, los ejemplos 1 a 29 presentados dentro de la solicitud y las figuras 1 a 15 están enfocados, tanto a dicha composición de fusión o conjugado como a los ensayos biológicos que demuestran la actividad de dicha construcción realizada, y por lo tanto para la persona versada en la materia resultaría evidente, a partir de las enseñanzas

de la descripción y de sus conocimientos básicos, la manera de obtener dichas composiciones de fusión o conjugados.

Frente a lo anterior, solicito comedidamente a ese Despacho sea eliminada dicha objeción con respecto al capítulo descriptivo.

Por otro lado, el señor Examinador señala que ya que la composición que se solicita hace referencia a secuencias de aminoácidos, se sugiere incluir las secuencias en formato digital y ST25.

A este respecto, muy respetuosamente me permito señalar que el listado de secuencias fue presentado como un documento aparte, siguiendo el formato ST25 de la OMPI, tal como es claro de la solicitud radicada el 22 de Septiembre de 2011.

A pesar de lo anterior, para su pronta referencia y acatando la sugerencia del Señor Examinador, anexo a este memorial se presenta una copia digital del listado de secuencias, en el mencionado formato ST25, tanto en inglés como en español.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

De otra parte, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que no es claro, toda vez que, el solicitante debe indicar cada uno de los agentes que hacen parte de la composición o conjugado, ya sea a partir de su denominación común o mediante su estructura química, y además aclarar si se trata de una mezcla física, o de una unión covalente de dos estructuras o de una fusión. Adicionalmente refiere que se debe eliminar la referencia a las figuras, y especificar las características esenciales de la composición.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

De esta forma el nuevo capítulo reivindicatorio define claramente el objeto de la presente invención, de manera que:

- El agente insulínico o fármaco incretina así como el anticuerpo de dominio se especifican claramente, y además,
- Todas las reivindicaciones especifican que están referidas a fusiones ya sean genéticas o conjugados químicos, y por lo tanto queda claro que no se refieren a mezclas físicas.

En conexión con el referenciado nuevo capítulo reivindicatorio, me permito resaltar que este no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa la composición de fusión o conjugado que es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se ha clarificado tanto el agente insulínico o fármaco incretina, como el dAb que se une a albúmina sérica con su respectiva secuencia de aminoácidos, además en dicha reivindicación se hace claridad en que la composición de fusión o conjugado está presente como una fusión genética o un conjugado químico, todo lo anterior soportado en las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas y en la pág. 8, líneas 10 a 13 y figura 1(o) de la descripción de la solicitud.
- **Nueva Reivindicación 2.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada y la figura 1(r), está enfocada en especificar el anticuerpo de dominio dAb que hace parte de la composición de fusión o conjugado de la reivindicación 1.
- **Reivindicación 3.** Ha sido modificada de manera que no se hace referencia a las figuras.
- **Reivindicación 4.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 5 (Nueva Reivindicación 4).** Ha sido modificada de manera que no se hace referencia a las figuras y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 6 (Nueva Reivindicación 5).** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicación 7 (Nueva Reivindicación 6).** Ha sido modificada, de manera que (b) queda restringido a un conjugado peptídico, así mismo se han eliminado las referencias a las figuras y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Reivindicación 8 (Nueva Reivindicación 7).** Corresponde a la actualmente presentada.

- **Reivindicación 9 (Nueva Reivindicación 8).** Ha sido modificada, de manera que solo se hace referencia a dAb DOM 7h-14-10.
- **Reivindicación 10.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 11 y 12 (Nuevas Reivindicaciones 9 y 10).** Corresponden a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 13 (Nueva Reivindicación 11).** Se ha modificado de manera que se ha eliminado la referencia a método de tratamiento, y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 14 y 15.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **11 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud.

Consecuentemente con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 13 y 15 actualmente presentadas no son patentables dado que refieren a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral 3.2. del presente memorial, dentro del capítulo reivindicatorio modificado la reivindicación 13 se ha modificado de manera que queda eliminada la referencia a método de tratamiento, y por su parte la reivindicación 15 ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio no está de ninguna manera dirigido a métodos de tratamiento.

Por lo tanto me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que se referiría a al menos cuatro conceptos inventivos según sea el anticuerpo de dominio que conjugado con el agente insulínico o fármaco de incretina da lugar a la composición de fusión o conjugado objeto de la presente solicitud.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 3.2 del presente memorial, **el capítulo reivindicatorio modificado centra su reclamación en una composición de fusión o conjugado, la cual está constituida por un agente insulínico o fármaco incretina que se selecciona de exendina-4, una molécula de GLP-1 o una molécula de PYY, y por un anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 o con hasta 4 diferencias de aminoácidos frente a dicha secuencia, además de las composiciones farmacéuticas que comprenden dicha composición de fusión o conjugado.**

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD.**

El Señor Examinador considera que los compuestos reclamados por la presente solicitud estarían anticipados por las enseñanzas del documento: **WO2006059106 (D1).**

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual contendrían todas las características técnicas de la composición ya que enseña una fusión de drogas que consiste en una agente insulínico, y un polipéptido que se une a la albúmina sérica.

Sobre este particular me permito resaltar que **en virtud de las restricciones que implica el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, ninguna de las composiciones de fusión o conjugados específicos que son ahora objeto de reclamación son anticipados por las revelaciones de D1.**

De esta forma, todas las composiciones de fusión de la invención o conjugados, poseen un agente insulínico o fármaco incretina que específicamente se selecciona de una exendina-4, una molécula de GLP-1 o una molécula de PYY, la cual está unida **mediante fusión genética o conjugación química a un anticuerpo de dominio DOM 7h-14-10 específicamente de SEC ID NO 26 o de secuencia con hasta 4 aminoácidos de diferencia** (Por ejemplo DOM 7h-14-10 R108C de secuencia SEC ID NO 42).

Evidentemente, el documento D1 no enseña ni sugiere una fusión o conjugado que incluya cada una de las características técnicas antes señaladas, es más, **en dicho documento D1 de ninguna manera se revela o sugiere la secuencia de aminoácidos del anticuerpo de dominio DOM 7h-14-10 (SEC ID NO 26) o de una secuencia con hasta 4 aminoácidos de diferencia (Por ejemplo DOM 7h-14-10 R108C de secuencia SEC ID NO 42).**

Consecuentemente, resulta evidente que las composiciones de fusión o conjugados que son objeto de la nueva reivindicación 1 no pueden de ninguna manera ser anticipados por las enseñanzas del documento D1, y por lo tanto es innegable el carácter novedoso de la presente solicitud.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2006059106 (D1)** y **Submitted (AUG-1997) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases (D2).**

A este respecto el Señor Examinador asegura que lo solicitado en la reivindicación 1 se considera obvio, debido a que emplear un agente insulínico con un anticuerpo había sido divulgado previamente en el documento D1. Así, mismo menciona que las secuencias de anticuerpo empleadas para producir el conjugado de la presente invención habían sido previamente divulgadas en el documento D2. Por lo que finalmente afirma que se consideraría obvio hacer uso de los anticuerpos previamente divulgados, en la realización de un conjugado con el fin de proporcionar un nuevo conjugado con efectos mejorados.

Sobre este particular me permito señalar que los mencionados documentos no sugieren la estructura particular de las composiciones de fusión o conjugados de la invención, tal como son reclamadas dentro del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En primer lugar me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que, aun cuando el documento D1 revela el desarrollo de fusiones las cuales pueden contener dentro de su estructura un agente insulínico o análogo del mismo y un dominio variable de cadena pesada o ligera de inmunoglobulina junto además a otros tipo de estructuras, **D1 no revela ni sugiere las composiciones de fusión o conjugados que son el objeto de la presente invención, las cuales están específicamente definidas, tal que, el agente insulínico se elige solamente entre una exendina-4, una molécula de GLP-1 o una molécula de PYY y en las que se establece específicamente que la secuencia de aminoácidos para el anticuerpo de dominio que se une a albúmina sérica es la SEC ID NO 26 que puede contener hasta 4 diferencias de aminoácidos dentro de la secuencia.**

Así mismo, dicha anterioridad D1, mucho menos enseña la estructura de fusiones o conjugados específicos, las cuales son fusiones representativas de la presente invención y son nombradas dentro de la presente solicitud como DMS7139 y DMS7143. DMS7139 corresponde a la fusión de Exendina 4, (G4S)3, engarce DOM7h-14-10 (SEC ID No 24), y por su parte DMS7143 corresponde a la fusión de un AlbuAb DOM 7h-14-10 (R108C) conjugado al PYY3-36 a través de una lisina y un engarce de PEG de 4 repeticiones (como se muestra en la figura 14), los cuales son obtenidos de acuerdo con los procedimientos detallados en los ejemplos 16, 20 y 27 de la descripción.

Aún más, las características farmacocinéticas de las fusiones o conjugados de la presente invención, tampoco son divulgadas y mucho menos sugeridas por dicho documento D1.

De ahí que es muy importante resaltar que las fusiones o conjugados de la invención se unen a albúmina sérica con una afinidad elevada (Pág. 40 líneas 9 a 18). Además, es claro que las fusiones o conjugados de la invención proporcionan semividas aumentadas del agente insulínico o fármaco incretina, y por consiguiente, tiempos de persistencia en el cuerpo mayores (Pág. 25 líneas 21 a 25)

Consecuentemente, las composiciones de la invención pueden tener semivida en suero o en plasma *in vivo* espectacularmente prolongada y un tiempo de residencia media aumentado (TRM), en comparación con el agente insulínico o fármaco incretina en solitario. Además, la actividad del agente insulínico o fármaco incretina generalmente no se altera en la composición de la invención. Además, debido a la semivida aumentada los conjugados o fusiones de la invención se pueden administrar con menor frecuencia que el agente insulínico o fármaco incretina en solitario, y los mismos también consiguen un nivel más constante del agente insulínico o fármaco incretina en la sangre que la administración de

agente insulínótropico o fármaco incretina en solitario, consiguiendo de ese modo el efecto terapéutico o profiláctico deseado (Pág. 46 línea 3 a pág. 47 línea 1).

Por otro lado, las composiciones de fusión o conjugados de la invención, proporcionan varias ventajas adicionales debido a que el componente de anticuerpo de dominio es muy estable y es pequeño con relación a anticuerpos y otros fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, y se pueden producir con altos rendimientos mediante expresión en *E. coli* o levadura (por ejemplo, *Pichia pastoris*).

Adicionalmente, la inmunogenicidad del agente insulínótropico o fármaco incretina se puede reducir cuando el agente insulínótropico o incretina es parte de una composición de fármaco que contiene un dAb que se une a albúmina sérica.

Por consiguiente, la invención proporciona composiciones de fusión o conjugado que son menos inmunogénicas, y por tanto, tales composiciones se pueden administrar a un sujeto de forma repetida a lo largo del tiempo con pérdida de eficacia mínima debido a la elaboración de anticuerpos anti-fármaco mediante el sistema inmune del sujeto.

Adicionalmente, las composiciones de conjugado o fusión de la invención tienen un perfil de seguridad mejorado y menor cantidad de efectos secundarios que el agente insulínótropico o incretina en solitario. Por ejemplo, como un resultado de la actividad de unión a albúmina sérica del dAb, las fusiones y conjugados de la invención tienen tiempo de residencia mejorado en la circulación vascular. Adicionalmente, las fusiones y conjugados de la invención son sustancialmente incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de acumularse en el sistema nervioso central a continuación de la administración sistémica. Por consiguiente, las fusiones o conjugados de la invención se pueden administrar con mayor seguridad y efectos secundarios reducidos en comparación con el agente insulínótropico o fármaco incretina en solitario. De forma similar, las fusiones o conjugados pueden tener toxicidad reducida hacia órganos particulares por ejemplo, riñón o hígado en comparación con el fármaco en solitario.

Así mismo, se realizaron una serie de ensayos biológicos tomando algunos de los ejemplos representativos de los conjugados de la invención, mediante los cuales se demuestra que los mencionados compuestos presentan mejores características farmacocinéticas y de afinidad por albúmina y por el receptor de GLP-1.

En conexión con lo anterior, es importante resaltar que mediante resonancia de plasmón superficial (Pág. 79, Ejemplo 17) se concluyó que los conjugados DMS7139 y DMS7143 tienen afinidad por albúmina sérica, los resultados obtenidos son significativamente más elevados (Pág. 80, Tabla 11) que la afinidad por albúmina

sérica de fusiones previas, por ejemplo, DAT0115 que es la exendina-4 enlazada al AlbudAb DOM7h-14 con un engarce de glicina serina, la cual tuvo afinidades por estas albúminas séricas en el intervalo de los 100 nM. Esta afinidad más elevada de las fusiones nuevas por la albúmina sérica, se traduce en semividas en plasma in vivo más largas, lo cual significa que las fusiones son capaces de administrarse menos frecuentemente para la misma eficacia y mantener un nivel más constante de fármaco en el plasma en el tiempo, reduciendo potencialmente la toxicidad relacionada con cMáx no deseada o efectos secundarios.

Tabla 11:

	DMS7139 (M)	DMS7143 (M)
HSA	2,69E-08	1,48E-08
RSA	3,15E-08	2,19E-07
CSA	4,23E-08	3,89E-08
MSA	7,37E-08	8,93E-08

De otro lado, con el fin de determinar la potencia relativa de DMS7139 en el GLP-1R humano, de ratón, de rata y de mono cynomolgus, se usó un bioensayo de GLP-1R funcional de melanóforo (Pág. 86, Ejemplo 21, tabla 15), en donde se pudo establecer que las potencias en los receptores de mono cynomolgus, humano y de rata son muy similares con posiblemente potencia ligeramente menor en el receptor de ratón, y en general los datos obtenidos (Tabla 15) proporcionan buena confianza de que la eficacia observada en modelos de ratón con este fármaco probablemente se replicará en especies de toxicología posibles (rata y mono cynomolgus) y también en seres humanos.

Tabla 15 Potencia de DMS7139 en el ensayo de melanóforo

Nombre del Clon	pCE50 de GLP-1R de cynomolgus	pCE50 de GLP-1R de rata	pCE50 de GLP-1R de ratón	pCE50 de GLP-1R humano
DMS7139	10,62	10,78	9,97	10,63
DMS7139	10,63	11,11	10,50	11,39
DMS7139		10,79		
DMS7139		11,07		
GLP-1 (7-36)	11,03	11,16	11,17	11,43
GLP-1 (7-36)		11,09	11,47	11,40
GLP-1 (7-36)		10,97		

Así mismo mediante los ejemplos 22 a 25 se pudo concluir que los conjugados de la invención, por ejemplo el DMS7139, tiene una semivida en plasma que se aproxima a la de la misma albúmina sérica y, por lo tanto esto proporciona buena confianza de que DMS7139 tendrá una semivida en el hombre que será compatible con la dosificación semanal o menos frecuente (Tabla 16).

En conexión con lo anterior, mediante el ejemplo 26, también se pudo determinar que DMS7139 tiene parámetros de PK más deseables que DAT0115, demostrando semivida más larga en mono cynomolgus cuando se administraba por vía subcutánea o por vía intravenosa. La semivida más larga tiene el efecto de que en puntos de tiempo posteriores, DMS7139 era consistentemente más elevado en concentración en plasma que DAT0115.

Por otro lado, la anterioridad citada como D2, evidentemente no especifica las fusiones o conjugados de la presente invención, únicamente divulga secuencias con un 85% de identidad, las cuales **no son anticuerpos de dominio** y además no poseen las características de unión de los anticuerpos de dominio, en su lugar, se describen como regiones Fab HRV, razón por la cual son completamente diferentes a los anticuerpos de dominio que hacen parte de las composiciones de fusión o conjugados que son el objeto de la presente invención.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que D2 de ninguna manera subsana las deficiencias del documento D1 para obtener la presente invención, ya que fundamentalmente no revela los anticuerpos de dominio que se unen a albúmina que son utilizados como parte de las fusiones o conjugados de la presente invención, y mucho menos brinda herramientas que permitan suponer qué tipo de secuencias serían necesarias para obtener las considerablemente mejoradas propiedades farmacocinéticas de la fusión o conjugado en comparación con el fármaco insulínico solo, tal y como fue señalado previamente.

De esta forma, los documentos D1 y D2 en primer lugar no sugieren las fusiones o conjugados específicos contenidos en la invención, y en segundo lugar no divulgan las secuencias específicas para el anticuerpo de dominio que se une a albúmina SEC ID NO 26 (con hasta 4 diferencias en los aminoácidos), y por lo tanto la persona versada en la materia de ninguna manera podría predecir que dichas secuencias particulares empleadas dentro de la estructura general revelada en el arte previo tendrían unos importantes resultados en cuanto a los parámetros farmacocinéticos tales como el tiempo de vida media y el mantenimiento de la

actividad del agente insulínico / incretina como aquella que es exhibida por las proteínas de unión de la invención.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que las propiedades farmacocinéticas obtenidas con las fusiones o conjugados de la presente invención de ninguna manera pueden ser previstas a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Consecuentemente, **ninguno de los documentos citados podría llevar a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera las composiciones de fusión o conjugados de la presente solicitud, especialmente como son definidas dentro del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.**

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una composición de fusión o conjugado como las consideradas en la presente invención, las cuales contengan unos anticuerpos de dominio con ciertas secuencias de aminoácidos, como aquellas que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichas composiciones de fusión o conjugados poseerían excelentes propiedades farmacocinéticas en comparación con el fármaco solo, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que la presentación del listado de secuencias hace que la descripción de la solicitud sea clara y suficiente, superando completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador.

De forma similar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones de fusión o conjugados de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones de fusión o conjugados que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de estos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia del listado de Secuencias en el formato digital, en inglés y en español y;
- (ii) Copia de las páginas **104 a 106** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **11** reivindicaciones; y

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fusión o conjugado que comprende o está constituida por (a) un agente insulínico o un fármaco incretina que se selecciona de: una exendina-4, una molécula de GLP-1 o una molécula de PYY, el cual está presente como una fusión genética o un conjugado químico con, (b) un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 o en un dAb que tiene hasta 4 diferencias de aminoácidos de la secuencia del dAb DOM 7h-14-10.
2. Una fusión o conjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dAb es el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 R108C de secuencia SEC ID NO 42.
3. Una fusión o conjugado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco se selecciona entre (a) el mutante A8G de GLP-1 de SEC ID N°: 9 o (b) la molécula de exendina-4 de SEC ID N°: 10 o (c) PYY3-36 o PYY 3-36 de SEC ID N°: 43 que tiene una lisina en la posición 10.
4. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un engarce de aminoácido el cual es un engarce helicoidal de SEC ID N°: 11 o el engarce gly-ser de SEC ID N°: 12.
5. Una fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente insulínico o el fármaco incretina está presente como parte de una fusión en el extremo N terminal o en el extremo C terminal del dAb.

6. Una fusión o conjugado de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que comprende o está constituida por una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las siguientes:

5 (a) Fusión de exendina 4, (G4S)₃, engarce DOM7h-14-10

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGS
GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLL
IMWRSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFG
QGTVKVEIKR

10 (SEC ID N°: 24)

(b) Un conjugado peptídico que es:

un AlbudAb DOM 7h-14-10 (R108C) conjugado a un PYY3-36 amidado en el extremo C a través de una lisina (introducida en la posición 10 de PYY) y un
15 engarce de PEG de 4 repeticiones.

7. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dAb se formatea adicionalmente para aumentar su tamaño hidrodinámico uniendo una molécula o moléculas al
20 dAb seleccionadas entre las siguientes: un grupo PEG, albúmina sérica, transferrina, receptor de transferrina o al menos la porción de unión a transferrina del mismo, una región Fc de anticuerpo, o mediante conjugación a un dominio de anticuerpo.

25 8. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende restos de dAb adicionales que tienen la misma o diferentes especificidades de unión al dAb DOM 7h-14-10.

9. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se une a albúmina sérica humana con KD en el intervalo de aproximadamente 5 micromolar a aproximadamente 1 picomolar.
- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutica o fisiológicamente aceptable.
- 10 11. Una composición que comprende (a) una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y (b) agentes terapéuticos o activos adicionales.



Dependencia:	Fecha: 13 / 6 / 4 / AAAA MM DD	Recorrido:
2020		4.
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	11-124244	5	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ~~X~~
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

FOLIO 11 anexan cd

20