

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-3892

54. TÍTULO "POLIPEPTIDO T20 PEGILADO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 14/16

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 19 ENF 2005

QF

PETITORIO



Radicación : 65003092 00000000 Folios: 09
 Fecha (MD): 2005-01-19 16:14:29
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH- 4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BAILON, Pascal, Sebastian y WON, Chee-Youb. Dirección: 21 Woodbine Road, Florham Park, NJ 07932 y 91 Belmont Drive, Livingston, NJ 07039. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2003/007710</u> Fecha: <u>16/07/03</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/013164 A1</u> Fecha: <u>12/02/04</u>			
6 Título (54) "POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO"			
7 Clasificación Internacional (51) C07K 14/16			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 24.07.2002	(31) Número de Solicitud 60/398,195
9 Comprobante de Pago No. 05- 293 Fecha: Enero 3 de 2005			

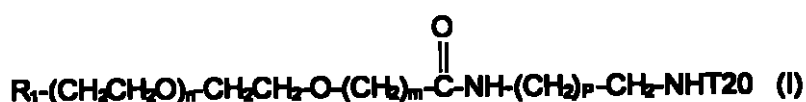
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor a HOFFMANN-LA ROCHE INC y documento de cesión de HOFFMANN-LA ROCHE INC a F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y listado de secuencias..

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C.39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 293
FECHA : ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003892 00000000 Folios: 09
Fecha (AMB): 2005-01-19 16:14:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTA

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29723665	03/01/2005	4,460,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	443,000.00
		TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

1

Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitration, to demand, to collect, to appeal and to execute, and to exercise further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by them appointed may do for our benefit.

PABLO RENDIZ BARAJAS
NOTARIO (E)

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien me ha juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce el objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

N TARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally. Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

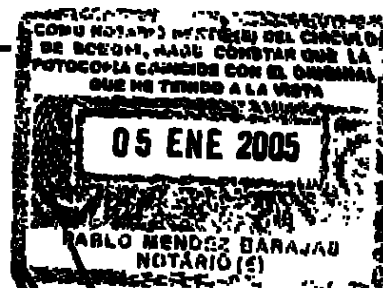
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. - 4 No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uribechea T.
Maria Mercedes Uribechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

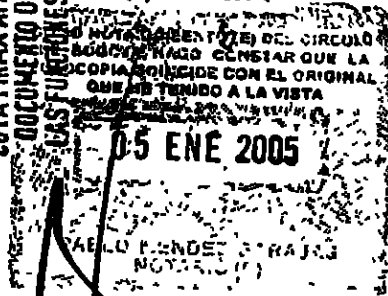
2004 SET -3 P 12:12

Pang Uncochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Representación Comercial S. de RL

7

Expediente No		No de Folios
Item		
	05003892	
	No de unidades	1
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA Y	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Ate Fine

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

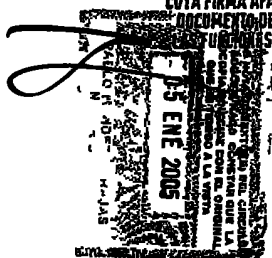
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

Maria Uncocho
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

ZONA SET-3 P 12 12

MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/07710

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07K 14/16 A61K 38/16 A61P 31/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

MEDLINE, BIOSIS, EPO-interno, Data WPI, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99 48513 A (BRAY BRIAN; KANG MYUNG CHOL (US); LICHTY MAYNARD (US); MADER CATHE) 30 de septiembre de 1999 (1999-09-30) documento completo, especialmente página	1-14
Y	WO 94 28920 A (UNIV DUKE) 22 de diciembre de 1994 (1994-12-22) documento completo	1-14

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

11 de diciembre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30/12/2003

Nombre y dirección de la ISA

Oficina de patente Europea P.B.5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Herrmann, K

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/07710

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	BAILON PASCAL ET AL: "Diseño racional de un interferon potente de larga duración: un interferon de 40 kDa ramificadas polietileno bien conjugado alfa-2 a para el tratamiento de la hepatitis C" BIOCONJUGATE CHEMISTRY Vol. 12, no.2, marzo 2001 (2001-03), páginas 195-202, XP002264676 ISSN: 1043-1802 documento completo	1-14
Y	WO 01 02017 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 de enero de 2001 (2001-01-11) documento completo	1-14
Y	YOWELL S L ET AL: "Efectos novedosos con farmacéuticas de polietileno glicol modificados" CANCER TRETMENT REVIEWS, Vol. 28, no. Suplemento A, abril 2002 (2002-04), páginas 3-6 XP009022810 ISSN: 0305-7372 documento completo	1-14

2

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/07710

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9948513 A	30-09-1999	US 6281331 B1	28-08-2001
		US 6015881 A	18-01-2000
		AU 751358 B2	15-08-2002
		AU 3109799 A	18-10-1999
		BR 9909018 A	16-10-2001
		CA 2324348 A1	30-09-1999
		CN 1303299 T	11-07-2001
		EP 1071442 A1	31-01-2001
		JP 2002507576 T	12-03-2002
		NZ 507083 A	31-10-2003
		WO 9948513 A1	30-09-1999
WO 9428920 A	22-12-1994	US 5464933 A	07-11-1995
		AU 692777 B2	18-06-1998
		AU 7042694 A	03-01-1995
		CA 2164698 A1	22-12-1994
		EP 0774971 A1	28-05-1997
		JP 8511525 T	03-12-1996
		NZ 267803 A	29-03-1999
		NZ 329775 A	26-05-2000
		NZ 501727 A	26-07-2002
		WO 9428920 A1	22-12-1994
		US 6440656 B1	27-08-2002
		US 6017536 A	25-01-2000
		US 6479055 B1	12-11-2002
		US 6093794 A	25-07-2000
		US 6333395 B1	25-12-2001
		US 6060065 A	09-05-2000
		US 6228983 B1	08-05-2001
		US 6518013 B1	11-02-2003
		US 6068973 A	30-05-2000
		US 6013263 A	11-01-2000
		US 6133418 A	17-10-2000
		US 6054265 A	25-04-2000
WO 0102017 A	11-01-2001	AU 6429900 A	22-01-2001
		BR 0012138 A	07-05-2002
		CA 2378533 A1	11-01-2001
		CN 1359392 T	17-07-2002
		CZ 20014682 A3	13-11-2002
		WO 0102017 A2	11-01-2001
		EP 1196443 A2	17-04-2002
		HU 0201971 A2	28-09-2002
		JP 2003503464 T	28-01-2003
		NO 20016304 A	19-02-2002
		TR 200103782 T2	21-05-2002
		US 6340742 B1	22-01-2002
		ZA 200110097 A	07-03-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/16 A61K38/16 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 48513 A (BRAY BRIAN ;KANG MYUNG CHOL (US); LICHTY MAYNARD (US); MADER CATHE) 30 September 1999 (1999-09-30) the whole document, especially page	1-14
Y	WO 94 28920 A (UNIV DUKE) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2003

Date of mailing of the international search report

30/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herrmann, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07710

12

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	BAILON PASCAL ET AL: "Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: A 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 12, no. 2, March 2001 (2001-03), pages 195-202, XP002264676 ISSN: 1043-1802 the whole document	1-14
Y	WO 01 02017 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 January 2001 (2001-01-11) the whole document	1-14
Y	YOWELL S L ET AL: "Novel effects with polyethylene glycol modified pharmaceuticals" CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 28, no. Supplement A, April 2002 (2002-04), pages 3-6, XP009022810 ISSN: 0305-7372 the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07710

13

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9948513	A	30-09-1999	US 6281331 B1	28-08-2001
			US 6015881 A	18-01-2000
			AU 751358 B2	15-08-2002
			AU 3109799 A	18-10-1999
			BR 9909018 A	16-10-2001
			CA 2324348 A1	30-09-1999
			CN 1303299 T	11-07-2001
			EP 1071442 A1	31-01-2001
			JP 2002507576 T	12-03-2002
			NZ 507083 A	31-10-2003
			WO 9948513 A1	30-09-1999
WO 9428920	A	22-12-1994	US 5464933 A	07-11-1995
			AU 692777 B2	18-06-1998
			AU 7042694 A	03-01-1995
			CA 2164698 A1	22-12-1994
			EP 0774971 A1	28-05-1997
			JP 8511525 T	03-12-1996
			NZ 267803 A	29-03-1999
			NZ 329775 A	26-05-2000
			NZ 501727 A	26-07-2002
			WO 9428920 A1	22-12-1994
			US 6440656 B1	27-08-2002
			US 6017536 A	25-01-2000
			US 6479055 B1	12-11-2002
			US 6093794 A	25-07-2000
			US 6333395 B1	25-12-2001
			US 6060065 A	09-05-2000
			US 6228983 B1	08-05-2001
			US 6518013 B1	11-02-2003
			US 6068973 A	30-05-2000
			US 6013263 A	11-01-2000
			US 6133418 A	17-10-2000
			US 6054265 A	25-04-2000
WO 0102017	A	11-01-2001	AU 6429900 A	22-01-2001
			BR 0012138 A	07-05-2002
			CA 2378533 A1	11-01-2001
			CN 1359392 T	17-07-2002
			CZ 20014682 A3	13-11-2002
			WO 0102017 A2	11-01-2001
			EP 1196443 A2	17-04-2002
			HU 0201971 A2	28-09-2002
			JP 2003503464 T	28-01-2003
			NO 20016304 A	19-02-2002
			TR 200103782 T2	21-05-2002
			US 6340742 B1	22-01-2002
			ZA 200110097 A	07-03-2003

76

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

14

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Febrero de 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/013164 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07K 14/16,
A61K 38/16, A61P 31/18

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/007710

(22) Fecha de Registro Internacional: 16 de julio de 2003
(16.07.2003)

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/398,195 24 de julio de 2002 (24.07.2002) US

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

Publicado:

(72) Inventores: BAILON, Pascal, Sebastian; 21 Woodbine Road,
Florham Park, NJ 07932 (US). WON, Chee-Youn; 91 Belmont
Drive, Livingston, NJ 07039 (US).

— con reporte de Búsqueda Internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(74) Agentes: SCHAGER, Frank; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: POLIPÉPTIDOS T20 PEGILADOS

(57) Resumen: Se proporcionan compuestos polipéptidos de T20 pegilados. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos polipéptidos T20 pegilados, y procesos de elaboración y uso de tales compuestos y composiciones.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



15

(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/013164 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07K 14/16, A61K 38/16, A61P 31/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/007710

(22) International Filing Date: 16 July 2003 (16.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/398,195 24 July 2002 (24.07.2002) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: BAILON, Pascal, Sebastian; 21 Woodbine
Road, Florham Park, NJ 07932 (US). WON, Chee-Youb;
91 Belmont Drive, Livingston, NJ 07039 (US).

(74) Agent: SCHAGER, Frank; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PEGYLATED T20 POLYPEPTIDE

(57) Abstract: Pegylated T20 polypeptide compounds are provided. Also provided are pharmaceutical compositions containing pegylated T20 polypeptide compounds, and processes of making and using such compounds and compositions.

WO 2004/013164 A1

16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21328	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/07710	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.07.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K 14/16		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
24/01/2004

Fecha de terminación de este reporte
18/08/2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad de
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49- 89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49- 89) 2399-4465

Funcionario autorizado

Herrmann, K

Tel No. +49 89 2399-2670

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-28 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-14 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☒ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☒ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

18

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-14
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-14
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-14
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Citas

Los documentos mencionados en este Reporte de Examen Preliminar Internacional (IPER) están numerados como un Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) con fecha 30.12.03, es decir, D1 y D5 correspondientes al primer y último documento del reporte de búsqueda, respectivamente. Esta autoridad estableció el ISR.

Re ITEM I (Fundamento de la opinión)

La solicitud tal como está presentada contiene un listado de secuencia que consiste en 1 página (1 secuencia).

Re ITEM V (Novedad, paso inventivo, aplicabilidad Industrial)

1. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

1.1. El objeto de las reivindicaciones 1-14 no está disponible para el público por ninguno de los documentos disponibles de la técnica anterior y por lo tanto puede considerarse como nuevo.

1.2 D1 (WO9948513) revela un compuesto de la formula:

X-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-Z

en donde X representa, por ej., glicol polietileno y Z representa por ej. un grupo carboxil o un glicol polietileno (ver p. 9,1 31-p 10. I.9). Sin embargo, las formulas dadas en las reivindicaciones independientes presentes son más específicas que las formulas generales ("glicol polietileno") revelado en D1.

2. Paso Inventivo (Art. 33(3) PCT)

2.1. El objeto de las reivindicaciones 1-14 no parece cumplir con los requerimientos del Art. 33(3) PCT

2.2. Es bien conocido en la técnica que T-20 puede ser usada para el tratamiento del VIH (ver por ej. D2 (WO9428920) y P. 7 al final de la presente descripción)

2.3 Además, una persona versada en la materia es muy consciente del hecho que la estabilidad y tiempo de circulación pueda ser aumentado y que la inmunogenicidad de un

péptido farmacéutico puede disminuir por el uso de glicol polietileno (ver por ej. D3 (Bailon et al). D4 (WO012017) o D5 (Yowell et al).

2.4 Además, D1 (WO9948513) ya revela compuestos similares que comprenden T-20 y glicol polietileno de la formula:

X-YTSLIHS�IEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-Z

en donde X representa por ej. glicol polietileno y Z representa por ej. un grupo carboxil o glicol polietileno (ver p 9, l 31-p 10. l.9) Además D1 revela que las técnicas para la adición de dichos grupos "X" y "Z" son bien conocidas para aquellos versados en la técnica. (ver p. 10, l 9-10).

2.5 Esta autoridad cree que las técnicas anteriores mencionadas hacen del objeto de las reivindicaciones 1-14 obvia bajo los términos del Art. 33(3) PCT. El objeto de las reivindicaciones 1-14 no contribuye a una solución inventiva del problema que trata la presente solicitud (regulación de polipéptidos T-20 y composiciones farmacéuticas que tienen una ejecución mejorada y características farmacocinéticas (dosis terapéuticas más bajas de T-20, una administración menos frecuente y/o duración extendida de acción). Además, no se han presentado argumentos convincentes en cuanto a las ventajas de los presentes compuestos sobre compuestos similares de la técnica anterior.

3. Solicitud Internacional (Art. 33(4) PCT)

Las Reivindicaciones 1-14 cumplen el criterio establecido por el Art. 33(4) PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

21

Applicant's or agent's file reference Case 21328	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/EP 03/07710	International filing date (day/month/year) 16.07.2003	Priority date (day/month/year) 24.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07K14/16		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 24.01.2004	Date of completion of this report 18.08.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Herrmann, K Telephone No. +49 89 2399-2670 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/07710

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

Citations

The documents mentioned in this International Preliminary Examination Report (IPER) are numbered as in the International Search Report (ISR) dated 30.12.03, i.e. D1 and D5 correspond to the first and the last document of the search report, respectively. The ISR has been established by this authority.

Re ITEM I (Basis of the opinion)

The application as filed contains a sequence listing consisting of 1 page (1 sequence).

Re ITEM V (Novelty, inventive step, industrial applicability)

1 Novelty (Art. 33(2) PCT)

- 1.1 The subject-matter of claims 1-14 has not been made available to the public by any of the available prior art documents and can therefore be regarded as novel.
- 1.2 D1 (WO9948513) discloses a compound of the formula:

X-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-Z

wherein X represents e.g. polyethylene glycol and Z represents e.g. a carboxyl group or polyethylene glycol (see p. 9, l. 31-p. 10, l. 9). However, the formulas given in present independent claims are more specific than the general formulas ("polyethylene glycol") disclosed in D1.

2 Inventive step (Art. 33(3) PCT)

- 2.1 The subject-matter of claims 1-14 does not appear to meet the requirements of Art. 33(3) PCT.
- 2.2 It is well known in the art that T-20 can be used for the treatment of HIV (see e.g. D2 (WO9428920) and p. 7, bottom of present description).
- 2.3 Further, the skilled person is very well aware of the fact that the stability and circulation time can be increased and the immunogenicity of a pharmaceutical

25

peptide can be decreased by the use of polyethylene glycol (see e.g. D3 (Bailon et al.), D4 (WO0102017) or D5 (Yowell et al.).

- 2.4 Besides, D1 (WO9948513) already discloses similar compounds comprising T-20 and polyethylene glycol of the formula:

X-YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF-Z

wherein X represents e.g. polyethylene glycol and Z represents e.g. a carboxyl group or polyethylene glycol (see p. 9, l. 31-p. 10, l. 9). D1 further discloses that techniques for addition of such "X" and "Z" groups are well known to those of skill in the art (see p. 10, l. 9-10).

- 2.5 This authority is of the opinion that the cited prior art renders the subject-matter of claims 1-14 obvious under the terms of Art. 33(3) PCT. The subject-matter of claims 1-14 does not contribute to an inventive solution of the problem underlying present application (provision of T-20 polypeptides and pharmaceutical compositions having improved performance and pharmacokinetic characteristics (lower therapeutic doses of T-20, less frequent administration and/or extended duration of action)). Besides, no convincing arguments have been brought forward as to the advantages of present compounds over similar compounds of the prior art.

3 Industrial application (Art. 33(4) PCT)

Claims 1-14 meet the criteria as set forth by Art. 33(4) PCT.

25

POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO
RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos polipéptidos T20 pegilados.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos polipéptidos T20 pegilados, y procesos

5 de elaboración y uso de tales compuestos y composiciones.

POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO

Caso 21328

La presente invención se refiere a compuestos de polipéptidos T20 pegilados, y a los métodos relacionados de uso y fabricación de tales compuestos, así como a composiciones farmacéuticas y métodos terapéuticos de tratamiento.

Algunos virus, especialmente VIH deben sufrir un proceso complejo llamado fusión para entrar en la célula del huésped y reproducirse. Durante la fusión, la membrana externa de los virus se fusionan con la membrana de la célula del huésped. En el caso de VIH, la membrana externa de los virus VIH se fusiona con la membrana de la célula T CD4+ durante la reproducción.

T20 es un miembro de una nueva clase de agentes antivirales que inhiben virus/fusión de membrana. En el caso de VIH, este proporciona dos efectos saludables: la reproducción de VIH se bloquea y no ocurre la muerte resultante de los linfocitos T CD4+.

Los datos de dos grandes, ensayos de fase III dirigidos internacionalmente indican que la terapia de combinación con T-20 redujo VIH a niveles indetectables en la sangre en al menos dos veces el porcentaje de pacientes y suministró una respuesta inmunológica mejorada a las 24 semanas, comparada con aquellos que tomaron la terapia de combinación sin T-20. Adicionalmente, aquellos que recibieron T-20 fueron menos sensibles a sufrir al fallo virológico o recaída durante 24 semanas.

En el primer ensayo de Fase III, llevada en América

28

del Norte y Brasil, el 37 por ciento de los pacientes que se trataron con T-20 en combinación con un régimen de fondo optimizado, tenía niveles sanguíneos indetectables (menos de 400 copias/mL) de VIH a las 24 semanas, comparado con el 16 por ciento que recibieron un solo régimen de fondo optimizado ($p < 0,0001$). Terapia de combinación con T-20 redujo además la carga viral del VIH en menos de 50 copias/mL en el 20 por ciento de los pacientes comparado con el 7 por ciento que tomaron sólo terapias de combinación ($P = 0,0002$).

El punto final de eficacia primaria para el estudio, la diferencia media en la magnitud de la disminución en VIH entre los dos grupos en el estudio, fue de 0,934 log₁₀ copias/mL ($p < 0,0001$). Los pacientes que recibieron T-20 como parte de su régimen de combinación consiguieron una reducción en los niveles de VIH de 1,697 log₁₀ copias/mL, comparado con 0,763 log₁₀ copias/mL para aquellos en el grupo control. Además, el 52 por ciento de los pacientes que recibieron T-20 experimentaron un 1,0 log₁₀ o mayor reducción en los niveles de VIH, comparado con el 29 por ciento de los que no recibieron T-20 ($P < 0,0001$). Pacientes de los grupos de T-20 experimentaron un incremento medio de los linfocitos CD4+ de 76 células/mm³, comparado con 32 células/mm³ en el grupo control ($p < 0,0001$).

Los resultados del segundo ensayo clínico de Fase III, conducida en Europa y Australia, fueron consistentes con los hallazgos del primer estudio. El 28 por ciento de los pacientes que fueron tratados con T-20 en combinación con

un régimen de fondo optimizado tenía niveles en sangre indetectables (menos de 400 copias/mL) de VIH a las 24 semanas, comparado con el 14 por ciento que recibieron sólo el régimen de fondo optimizado ($p < 0.0001$). Terapia de combinación con T-20 carga viral del VIH reducida en menos de 50 copias/mL en un 12 por ciento de los pacientes comparada con el 5 por ciento de los que tomaron sólo terapia combinada ($P = 0.0099$).

La diferencia media en la magnitud de la disminución en VIH entre los dos grupos a las 24 semanas fue 0,78 log₁₀ copias/mL ($p < 0.0001$). Los pacientes que recibieron T-20 como parte del régimen de combinación consiguieron una reducción media en los niveles de VIH de 1,43 log₁₀ copias/mL, comparado con una media de 0,65 log₁₀ copias/mL para aquellos en el grupo control. Además, el 43 por ciento de los pacientes que recibieron T-20 experimentaron un 1,0 log₁₀ o mayor reducción en los niveles de VIH, comparado con el 21 por ciento de los que no lo recibieron T-20 ($p < 0.0001$). Los pacientes en el grupo T-20 experimentaron un incremento de células CD4+ medio de 65 células/mm³, comparado con 38 células/mm³ en el grupo control ($p = 0.023$).

De entrada, un régimen de fondo optimizado (que contiene de 3 a 5 fármacos, incluyendo dos aprobados nuevamente o fármacos en investigación, si es apropiado) se escogieron para cada paciente basándose en la historia del tratamiento y prueba de resistencia antiretroviral. Después de la selección del régimen, se aleatorizaron los pacientes 2:1 para recibir cualquier régimen en combinación con T-20

o el régimen sólo. Los pacientes aleatorizados con T-20 recibieron T-20 administrado como una autoinyección subcutánea de 90 mg dos veces al día.

La resistencia viral de los fármacos anti-VIH
5 aprobados actualmente es un tema significativo en la gestión clínica del VIH hoy. Muchos de los pacientes que empezaron con tratamiento antiretroviral de combinación con medicaciones aprobadas actualmente desarrollaron
10 resistencia a uno o más de estos agentes en un cierto plazo. La investigación sugiere, sin embargo, que T20 puede no estar afectado por cualquiera de las resistencias a las clases de antiretrovirales aprobados actualmente. (Datos presentados en el 5th International Workshop on Drug
Resistance and Treatment Strategies in Scottsdale, Arizona,
15 4-8 Junio, 2001) Experimentos adicionales mostraron que en la actividad in vitro de T20 no está afectada por mutaciones asociadas con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasa.

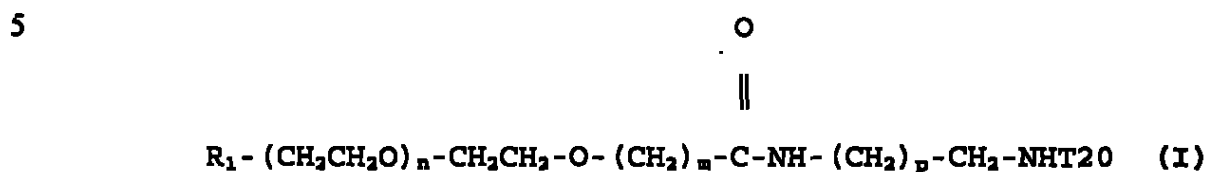
Como muchos agentes terapéuticos de polipéptidos, T20
20 se administra generalmente por inyección. Protocolos terapéuticos actuales frecuentemente implican más de una inyección diaria.

Sería, por lo tanto, ventajoso proporcionar polipéptidos de T20 y composiciones farmacéuticas que
25 tienen un funcionamiento y características farmacocinéticas mejoradas. Sería particularmente ventajoso proporcionar para dosis terapéuticas inferiores de T20, administraciones menos frecuentes, y/o duración alargada de la acción.

31

Estos y otros objetos de la presente invención se describen más detalladamente abajo.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



en donde:

- 10
- R₁ es un grupo de cabeza,
 - m es de 1 a 17,
 - n es de 10 a 1.000,
 - p es de 1 a 3, y

NHT20 es un polipéptido T20 covalentemente unido a través de su grupo α-amino terminal.

- 15
- En una realización del compuesto de la presente invención R₁ es metoxi, m es 1, n a partir de 100 a 750, y p es 3.

- 20
- También se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente aceptable farmacéuticamente, un compuesto de fórmula (I),

en donde R₁, m, n, p, y NHT20 como se define anteriormente.

- 25
- En una realización de la composición farmacéutica de la presente invención R₁ es metoxi, m es 1, n es de 100 a 750, y p es 3.

La presente invención además proporciona un método de inhibición de la infección por VIH que comprende la administración de una composición farmacéutica que

comprende, en | mezcla con un excipiente aceptable farmacéuticamente, un compuesto de fórmula (I),

donde R_1 , m, n, p, y NHT20 como se define anteriormente.

5 En una realización del método de inhibición de la infección por VIH R_1 es metoxi, m es 1, n a partir de 100 a 750, y p es 3.

Si la presente invención se refiere a un "método para elaborar" significa un "proceso para elaborar".

10 Se proporciona además un método para elaborar un polipéptido T20 pegilado que comprende reaccionar un polipéptido T20 | con un aldehído de polietilenglicol de fórmula:

O

15

||

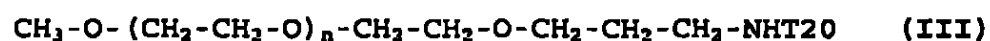


en donde R_1 , m, n, n, y p como se define anteriormente para producir un compuesto de fórmula (I):

en donde la molécula de aldehído de polietilenglicol se
20 unió al grupo amino N-terminal del polipéptido T20.

Si la presente invención se refiere a un "método de inhibición de la infección por VIH que comprende un compuesto", significa "uso de un compuesto para la preparación de un medicamento de la inhibición de VIH"

25 También proporcionado por la invención es un compuesto de fórmula:



en donde n es de 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido

T20 covalentemente unido a través de su grupo α -amino terminal.

También proporcionado por la invención es una composición farmacéutica que comprende, en una mezcla con una excipiente aceptable farmacéuticamente, un compuesto de fórmula (III),

en donde n es de 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido T20 covalentemente unido a través de su grupo α -amino terminal

También se proporciona un método de inhibición de la infección por VIH que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende, en una mezcla con un excipiente aceptable farmacéuticamente, un compuesto de fórmula (III),

en donde n es de 10 a 1.000 y NHT20 es un T20 polipéptido covalentemente unido a través de este terminal grupo α -amino

Como se recalcó anteriormente, T20 es un polipéptido "inhibidor de fusión". T20 contiene 36 aminoácidos. La secuencia de polipéptido de T20 es:

YTSLIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF [ID.SEC. NO:1]

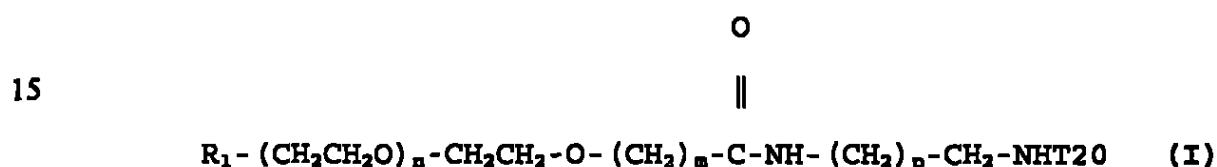
El aminoácido N-terminal (o amino terminal) es tirosina (Y). El aminoácido C-terminal (o carboxi terminal) es fenilalanina (F).

Como se describe en la Figura 1 de la Patente Estadounidense No. 5.464.933 (ID. SEC.:1), que se incopora aquí por referencia en su totalidad, la secuencia del polipéptido T20 puede ser bloqueada/derivada en uno o ambos de sus amino y carboxi terminal. Como se describe en la

Patente Estadounidense No. 5.464.933 el amino terminal de la tirosina puede ser bloqueado/derivado con un grupo acilo y la fenilalanina carboxi-terminal puede ser bloqueada/derivada con un grupo amino (el último resultó en una conversión de un $-\text{COOH} \rightarrow -\text{CONH}_2$).

Como se usó en este punto, "T20" debe ser entendido para significar [ID. SEC..NO:1], opcionalmente bloqueado en el C-terminal de la fenilalanina con un grupo amino. En otras palabras, cuando la referencia se hace hacia "T20," el C-terminal de la fenilalanina es cualquiera-de COOH o CONH_2 .

La presente invención proporciona compuestos T20 pegilados de la fórmula siguiente:



en donde

R_1 es un grupo de cabeza,

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 1.000,

p es de 1 a 3, y

NHT20 es un polipéptido T20 covalentemente unido a través de su grupo α -amino terminal

Como se usó en este punto el R_1 "grupo de cabeza" es cualquier grupo químico adecuado que, depende de la preferencia, es generalmente no reactivo o generalmente reactivo con otras porciones químicas. En el compuesto anterior el polietilenglicol está covalentemente unido al

grupo α -amino del T20. El grupo de cabeza R_1 se selecciona para permitir o prevenir bifuncionalidad, por ejemplo, unión covalente a una segunda porción química de interés.

En el caso que el grupo de cabeza es generalmente no reactivo con otras porciones químicas, R_1 es relativamente inerte y por consiguiente no se unirá covalentemente con otra porción química. Grupos de cabeza R_1 generalmente no reactivos adecuados incluyen: hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, cicloalquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquenilo inferior, arilo, y heteroarilo.

Como se usó en este punto, el término "alquilo inferior", significa una cadena lineal o grupo alquilo sustituido o no sustituido, de cadena ramificada conteniendo a partir de 1 a 7, preferiblemente a partir de 1 a 4, átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y similares.

El término "alcoxilo inferior" significa un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente que está unido a través de un átomo de oxígeno, siendo ejemplos de grupos de alcoxilo inferior metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y similares.

El término "cicloalquilo inferior" significa un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7, preferiblemente a partir de 4 a 6, átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo

36

o cicloheptilo.

Como se usó en este punto, el término "alquenilo inferior" significa una sustituida o no sustituida, cadena lineal o cadena ramificada del grupo alquenilo conteniendo a partir de 2 a 7, preferiblemente a partir de 2 a 5, átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

El término "cicloalquenilo inferior" significa un grupo cicloalquenilo sustituido o no sustituido, que contiene de 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo que está no sustituido o opcionalmente mono- o multisustituido por un halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, ácido carboxílico, carboxilato, nitro, amino, o fenilo, particularmente por un halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino y fenilo

El término "heteroarilo" significa un grupo de 5- o 6- miembros heteroaromáticos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, y O y que pueden estar fusionados con benzil y/o sustituido de la misma manera como el "arilo" definido anteriormente.

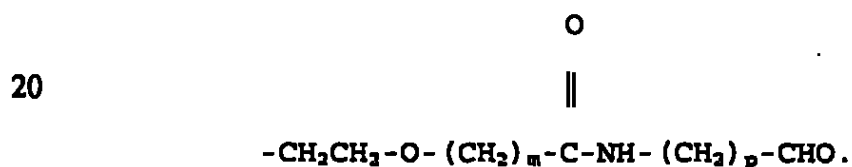
Grupos de cabeza R_1 no reactivos generalmente preferidos incluyen metoxi, hidroxilo, o benziloxi. Un grupo de cabeza R_1 especialmente preferido es metoxi. Cuando R_1 es metoxi los compuestos polipéptidos pegilados se refieren algunas veces en este punto, en parte, como

6

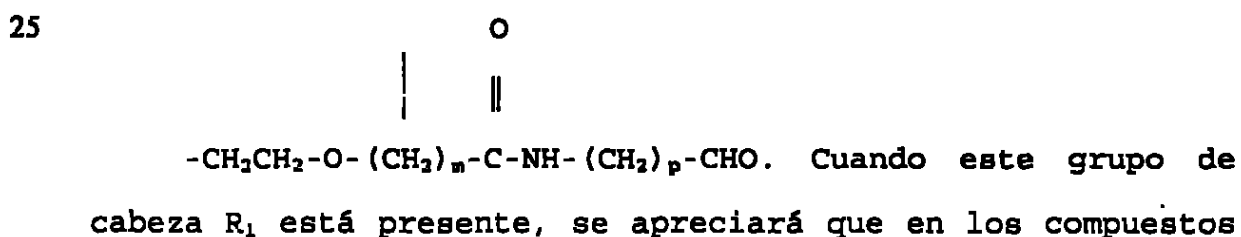
compuestos "mPEG", donde el "m" indica metoxi.

Si el grupo de cabeza R_1 es generalmente reactivo con otras porciones químicas, entonces R_1 es un grupo funcional capaz de reaccionar con algún grupo funcional, como una amina y/o sulfidrhilo en un péptido y/o proteína. En tal caso, R_1 puede ser un grupo funcional que es capaz de reaccionar fácilmente con grupos electrofílicos o nucleofílicos en otras moléculas, al contrario que aquellos grupos que requiere catálisis fuerte o condiciones de reacción altamente impracticables para reaccionar. Si R_1 es relativamente reactivo, el aldehído polietilenglicol se puede unir covalentemente con otra porción química.

Ejemplos de un grupo de cabeza reactivo R_1 adecuado generalmente incluye: halógeno, epóxido, maleimida, disulfuro de ortopiridilo, tosilato, isocianato, hidrato de hidrazina, haluro cianúrico, N-succinimidiloxi, sulfo-N-succinimidiloxi, 1-benzotriazoliloxi, 1-imidazoliloxi, p-nitrofenilóxi, y



El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Un grupo de cabeza R_1 reactivo, preferido generalmente es:



de la presente invención el primer m, n, y/o p puede ser el mismo o diferente del segundo m, n, y/o p en la fórmula. Se prefiere, sin embargo, que ambos m tengan el mismo valor, ambos n tengan el mismo valor, y ambos p tienen el mismo valor.

En la presente invención, m es de 1 a 17. En una realización preferida, m es de 1 a 14. Más preferiblemente m es de 1 a 7, y aún más preferido, m es de 1 a 4. El más preferido, m es 1.

En la presente invención, n es de 10 a 1.000. En una realización preferida de la presente invención n es de 20 a 1.000. Preferiblemente, n es de 50 a 1.000, aún más preferido n es de 75 a 1.000. El más preferido, n es de 100 a 750.

En la presente invención, p es de 1 a 3. Preferiblemente, p es 3.

En realizaciones preferidas, p es 3, R₁ es metoxi, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 2, R₁ es metoxi, m es 1, y n es de 100 a 750; o p es 1, R₁ es metoxi, m es 1, y n es de 100 a 750.

La presente invención proporciona realizaciones de fórmula (I),

donde R₁ es metoxi, m es 1, n es de 100 a 750, p es 3, y NHT20 es un T20 polipéptido covalentemente unido a través de su grupo α -amino terminal.

Como se resaltó anteriormente, los compuestos T20 pegilados de la invención unen covalentemente el grupo α -amino de T20 a un derivado de polietilenglicol que tiene

una estructura particular. Los compuestos pegilados puede realizarse de cualquier manera deseada, pero generalmente se preparan reaccionando T20 con derivados de polietilenglicol preparados por separado.

5 El polipéptido T20 se puede preparar de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, los compuestos se pueden sintetizar usando las técnicas de fase sólida Merifield clásicas que involucran un método de fase sólida empleando el aminoácido Boc (Chem. Soc., 85, 2149, 1963), usando
10 procedimientos manuales o automatizados, usando un método de fase sólida empleando el aminoácido Fmoc (Sheppard, R.C. et al., J.Chem. Soc. Chem. Comm., pp. 165-166 (1985)), usando un modelo Advanced Chemtech disponible de Advanced Chemtech., Louisville, Ky., usando un Millipore 9050+
15 disponible de Millipore, Bedford Mass, u otra instrumentación adecuada.

T20 puede producirse por incorporación de compuestos codificantes de cDNA de la invención en vectores plasmídicos funcionales circulares o virales de DNA. Los
20 vectores o plásmidos pueden usarse para transfectar o transformar microorganismos seleccionados. Los microorganismos transformados o transfectados se pueden cultivar bajo condiciones que conducen a la expresión de las secuencias de DNA portadas por el vector y puede
25 conseguirse el aislamiento de los péptidos deseados del medio de cultivo pueden ser conseguidos. (Ver, por ejemplo Patente Estadounidense No. 5.955.422, que se incorpora aquí íntegramente por referencia como si se recitara en su

totalidad.

T20 puede prepararse también por tecnología de DNA recombinante estándar usando técnicas que son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, los procedimientos resaltados en Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) o Ausubel et al., Current Protocol in Molecular Biology, John Wiley and Sons, New York (1995), ambos de los cuales se incorporan aquí a modo de referencia.

Un método particular para la elaboración de T20 se describe en la Patente Estadounidense, 6.015.881 que se incorpora aquí.

Tras la escisión y la desprotección, T20 se puede purificar por cualquier método apropiado. Por ejemplo, intercambio iónico, Cromatografía de filtración en gel y/o un sistema HPLC/columna de fase reversa que se puede usar para purificar T20 de longitud completa a partir de fragmentos del mismo. En el caso de que se prepare inicialmente un precursor de T20, con un grupo protector/bloqueante unido al extremo N-terminal (por ejemplo, un grupo acilo) y/o en el extremo C-terminal (por ejemplo, grupo amino), uno o ambos de aquellos grupos se pueden eliminar usando técnicas conocidas.

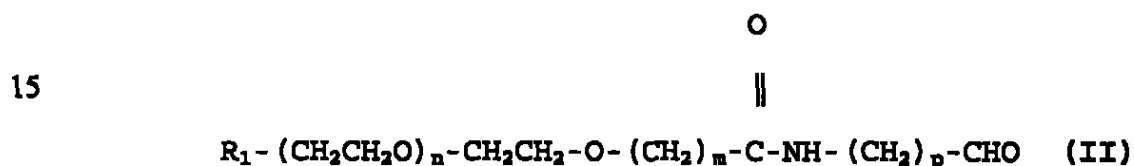
La secuencia de aminoácidos de T20 se puede confirmar e identificar usando el análisis de aminoácidos estándar así como la degradación de Edman automatizada o manual y la determinación de cada aminoácido. El análisis por HPLC y

41

espectroscopía de masas también se pueden utilizar para verificar la producción de T20.

Los compuestos aldehídos de polietilenglicol que se pueden hacer reaccionar con T20 también se pueden elaborar de cualquier método deseado. Se prefiere, no obstante, que el polietilenglicol se elabore de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense depositada con el número de serie 60/398,196 del 24 de Julio del 2002 titulada "Polyethylene Glycol Aldehydes," que la integridad de la misma se incorpora aquí a modo de referencia.

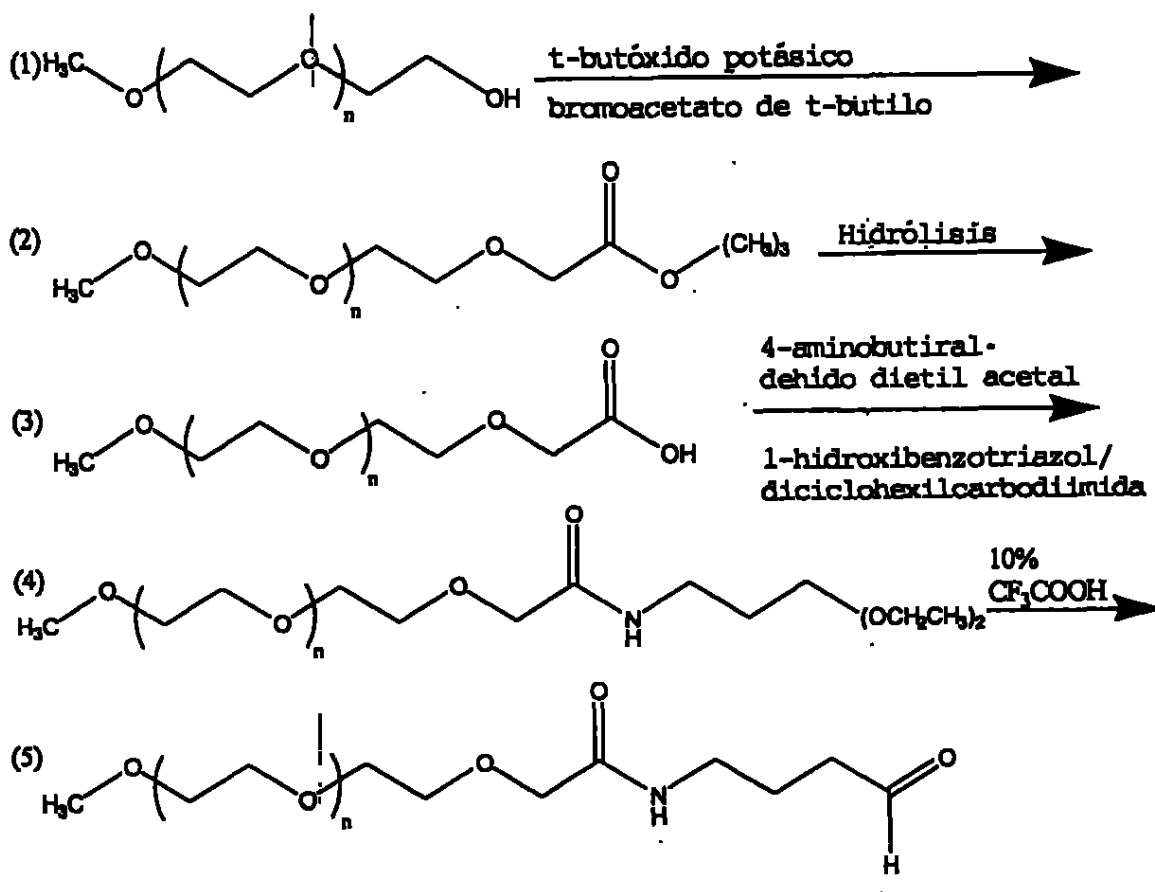
Generalmente, un aldehído de polietilenglicol de la fórmula:



en donde R_1 , m , n , y p son tal como se definen anteriormente se usan para pegilar el T20. El aldehído de polietilenglicol usado para pegilar el T20 se puede preparar mediante métodos apropiados. Un aldehído de polietilenglicol preferido se prepara tal como sigue:

42

Esquema de Reacción para mPEG_{10k}-butanoaldehído



Los aldehídos de polietilenglicol de tamaño variable (por ejemplo, con valores n variables) se pueden preparar siguiendo el esquema de reacción general anterior.

5 Los compuestos T20 pegilados de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier método apropiado. También proporcionado por la invención, no obstante, es un método para la pegilación del polipéptido T20 que comprende la reacción de un polipéptido T20, NHT20, con un aldehído de polietilenglicol de fórmula:

10



en donde R₁, m, n, n, y p son tal como se definen

anteriormente;

para producir un compuesto de fórmula:



En donde la molécula de aldehído de polietilenglicol
5 se une al grupo amino N-terminal del polipéptido T20.

El T20 pegilado se prepara por adición de T20 y el
reactivo PEG en un rango de proporción molar de 1:1 a
1:100. El T20 tiene un grupo α -amino libre (se elimina
cualquier grupo acilo) y tanto un grupo carboxilo libre o
10 un grupo carboxilo amino-protégido, tal como se muestra
anteriormente. La mezcla de reacción se dispone en un
tampón borato, fosfato, o tris a temperatura ambiente o a 4
grados Celsius durante alrededor de 0,5 a 24 horas a un
rango de pH de 5,5 a 7,4. La proporción molar del reactivo
15 PEG en referencia a péptido/proteínas está entre 1:1 a
100:1. La concentración de péptido/proteínas está entre 1 a
10 mg/mL. La concentración de tampón es normalmente de 10 a
500 mM.

El T20 pegilado se purifica recogiendo la mezcla de
20 reacción del T20 pegilado y diluyendo éste en un tampón de
equilibrio (20mM Tris, pH 7,5). La mezcla resultante
entonces se aplica a una columna de Q-Sefarosa. Tras la
mezcla se aplica a una columna QA, se lava con el tampón de
equilibrio eluyendo con 75 M NaCl; eluyendo con 200 mM
25 NaCl; eluyendo con 1M NaCl; y regenerado con 1M HOAC + 1M
NaCl y 0,5 NaOH.

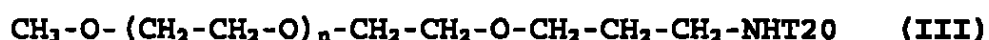
Utilizando la HPLC de fase reversa, es posible separar
y aislar fácilmente el producto monopegilado N-terminal, de

44

otros subproductos de la mezcla.

En realizaciones preferidas de los polipéptidos T20 pegilados de la presente invención, p es 3, R₁ es metilo, m es 1, y n es desde 100 a 750; o p es 2, R₁ es metoxi, m es 1, y n es desde 100 a 750; o p es 1, R₁ es metoxi, m es 1, y n es desde 100 a 750.

La presente invención también proporciona un polipéptido T20 pegilado de la siguiente fórmula:



10 en donde n es desde 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido T20 covalentemente unido a través de su grupo α-amino terminal. En una realización n es aproximadamente 225, por ejemplo 227.

Este polipéptido T20 pegilado se puede elaborar del modo deseado, preferiblemente, se realiza mediante el método descrito en el Ejemplo 3.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula (I),

20 en donde R₁, m, n, p, y NHT20 son tal como se han definido anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden polipéptidos T20 pegilados o las sales de las mismas, pudiéndose elaborar de cualquier método apropiado, por ejemplo, por métodos de mezcla convencional, encapsulación, disolución, granulación, emulsión, enmarañamiento, o liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden formular con excipientes y

vehículos orgánicos o inorgánicos terapéuticamente inertes. Los excipientes apropiados para inyectables incluyen agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes.

5 Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión
10 osmótica, tampones, agentes de recubrimiento, o antioxidantes. Estos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales.

Las formulaciones apropiadas para administración
15 parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal, y epidural) se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar y se pueden preparar mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas
20 incluyen el paso de llevar en asociación los polipéptidos T20 pegilados y los vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticos. En general, las formulaciones se preparan llevando a asociación uniformemente e íntimamente los polipéptidos T20 pegilados con vehículos líquidos. Las
25 formulaciones apropiadas para administración parenteral incluyen: soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que pueden hacer a la

formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión o agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases unidosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden conservarse en condiciones de congelación seca (liofilizados) requiriendo sólo la adición de un vehículo acuoso estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso.

10 Las formulaciones de unidosis preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, una sub-dosis diaria, tal como se mencionan aquí anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente administrado.

15 Preferiblemente, el polipéptido T20 pegilado se encuentra en forma de una dosis unitaria. Tal como se usa aquí, "forma de dosis unitaria" indica que una cantidad apropiada para una dosis simple del polipéptido T20 pegilado se encuentra en una forma pre-medida y/o pre-empaquetada. Esto permite la conveniente preparación del
20 polipéptido T20 pegilado para la administración, y puede permitir también la auto-administración por parte del paciente. La cantidad de la dosis unitaria dependerá obviamente de la cantidad de polipéptido T20 pegilado a
25 distribuir, y la frecuencia de las dosis.

El polipéptido T20 pegilado se puede también proporcionar en forma de polvo liofilizado en una cantidad de dosis unitaria, apropiada para la reconstitución con un

47

excipiente farmacéuticamente aceptable justo antes del momento de administración.

Una composición farmacéutica particular de la invención comprende, en mezcla con un excipiente
5 farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 es metoxi, m es 1, n es desde 100 a 750, y p es 3.

Otra composición farmacéutica de la invención es una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un
10 excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula (III), en donde n es desde 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal. En una realización n es aproximadamente 225, por
15 ejemplo 227.

La presente invención además proporciona métodos de inhibición de la infección por VIH que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de fórmula (I),

en donde R_1 , m, n, p, y NHT20 son tal como se han definido anteriormente.

Los polipéptidos T20 pegilados se administran
25 generalmente en forma de polipéptidos T20 (no pegilados). No obstante, se pueden realizar modificaciones, para conseguir ventajas de las propiedades farmacocinéticas de los polipéptidos T20 pegilados.

48

En el método de inhibición de VIH de la invención, la composición farmacéutica se puede administrar mediante cualquier vía y ruta deseada. En un método preferido el polipéptido T20 pegilado se administra en forma de una
5 solución o suspensión inyectable. Preferiblemente, la solución o suspensión inyectable se administra mediante inyección subcutánea o intravenosa.

En otro método preferido, el polipéptido T20 pegilado se administra a través de un dispositivo de liberación
10 transdérmica, por ejemplo, un parche transdérmico.

En el método de inhibición de VIH de la invención, la composición farmacéutica se puede administrar en cualquier dosis y escala apropiada. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de cualquier forma y
15 cualquier vía y ruta, deseadas. Generalmente, no obstante, los polipéptidos T20 pegilados de la presente invención se administran parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

La determinación de la cantidad terapéuticamente
20 efectiva está dentro del conocimiento del campo, y la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un polipéptido T20 pegilado de acuerdo con esta invención puede variar y se deberá ajustar a los requerimientos individuales de cada caso en particular. En general, en el
25 caso de administración parenteral a humanos adultos con un peso de aproximadamente 70 Kg, una dosis diaria de alrededor de 5 mg hasta alrededor de 300 mg, preferiblemente desde alrededor de 50 mg hasta alrededor de

200 mg, debería ser la apropiada, aunque el límite superior se podrá exceder siempre que se crea indicado. La dosis se puede administrar como una dosis única, en dosis divididas o en forma de infusión continua. Se pueden emplear 5 administraciones diarias y más preferiblemente semanales.

La presente invención también proporciona un método de inhibición de la infección por VIH que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente 10 aceptable, un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 es metoxi, m es 1, n es desde 100 a 750, y p es 3.

También se contempla dentro del alcance de la invención un método para inhibir la infección por VIH que 15 comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula (III), en donde n es desde 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido T20 covalentemente unido a través de su grupo α -amino 20 terminal. En una realización n es aproximadamente 225, por ejemplo 227.

Los siguientes ejemplos se proporcionan además para ilustrar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención. Estos Ejemplos son tan sólo 25 ilustrativos y no intentan poner límite al alcance de la invención de ningún modo.

50

Ejemplo 1

Preparación de PEG_{10k}-butanoaldehído

- El mPEG de peso molecular 10.000 (30,0 g, 3 mmol) en 240 mL de tolueno se secó azeotrópicamente a reflujo durante 2 horas, seguido de la eliminación de 120 mL de tolueno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y entonces se añadió terc-butoxido potásico (0,68 g, 6 mmol) en 20 mL de terc-butanol absoluto y 20 ml de tolueno a la solución de PEG. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió terc-butil bromoacetato (1,00 mL, 6,75 mmol) a la reacción mediante una jeringa y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo argón. La solución de reacción entonces se condensó en un rotavapor.
- El residuo precipitó por adición de dietil éter. El producto mPEG_{10k} t-butil carboximetil éster precipitado se filtró y se secó al vacío. Rendimiento: 28 g. RMN (d₆-DMSO): 1.40 ppm (t, 9H, -CH₃); 3.21 ppm (s, -OCH₃); 3.50 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3.96 ppm (s, 2H, -O-CH₂-COO-).
- El mPEG_{10k} t-butil carboximetil éster (26,5 g) entonces se disolvió en 350 mL de hidróxido sódico 1N y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 2,5 por adición de ácido clorhídrico 6 N, y la mezcla se extrajo con diclorometano.
- La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó en dietil éter. El producto ácido m-PEG_{10k}-carboximetílico se recogió por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 24 g. RMN (d₆-DMSO): 3,21 ppm (s, -

51

OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3,99 ppm (s, 2H, -O-CH₂-COOH).

El ácido mPEG_{10k}-carboximetílico (6 g, 0,6 mmol) se disolvió entonces en diclorometano anhidro (30 mL) seguido de la adición de 4-aminobutilraldehído dietilacetal (140 mL, 0,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,6 mmol), y diciclohexilcarbodiimida (160 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y precipitó con una mezcla de 2-propanol y dietil éter (1:1). El producto mPEG_{10k}-butanoacetal se secó al vacío durante toda la noche. Rendimiento: 5,4 g. RMN (d₆-DMSO): 1,07-1,12 ppm (t, 6H, (-O-CH₂-CH₃)₂); 1,46 ppm (m, 4H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 3,08-3,11 ppm (q, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 3,21 ppm (s, -OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3,85 ppm (s, 2H, -O-CH₂-CO-NH-); 4,44 ppm (t, 1H, -NHCH₂CH₂CH₂-CH-); 7,67 ppm (-NH-).

mPEG_{10k}-butanoacetal (2 g, 0,2 mmol) entonces se disolvió en 20 mL de 80% CF₃COOH y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 6,0 por adición de una solución 1 N de NaOH, y se añadió cloruro sódico (10 p %) y entonces el pH de la solución se ajustó a 7,0 por adición de 1 N NaOH. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró, y precipitó en dietil éter. El producto mPEG_{10k}-butanoaldehído se recogió por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 1,7 g. RMN (d₆-DMSO): 3,21 ppm (s, -OCH₃); 3,5 ppm (s, -O-CH₂CH₂-O-); 3,85 ppm (s, 2H, -O-CH₂-CO-NH-); 7,67 ppm (-NH-).

); 9,66 ppm (-CHO-).

Ejemplo 2

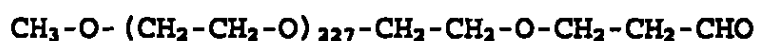
Pegilación de T20 con PEG_{10k}-butanoaldehído

El butanoaldehído de PEG 10kDa (del Ejemplo 1) se
5 añadió a 15 mg de T20 (pureza 93,7 %) en 3,0 mL de tampón
(50 mM fosfato potásico pH 6,5) en una proporción molar de
5 moles de reactivo por un mol de T20. El polipéptido T20
se desaciló en el extremo α -amino, pero se protegió en el
extremo carboxilo mediante -NH₂. A la mezcla de reacción 10%
10 (V/V) de una solución 0,5 M de cianoborhidruro sódico en
agua se añadió y se agitó durante 4 horas a temperatura
ambiente. El T20 pegilado se purificó a partir de la mezcla
de reacción usando una cromatografía de intercambio iónico
(QA). Un gradiente lineal con concentraciones de sal en
15 aumento desde 150 mM a 1 M NaCl en 20 mM Tris, pH 7,5 se
usó para separar el T20 pegilado y el T20 no modificado.

Ejemplo 3

Pegilación de T20 con mPEG_{10k}-propionaldehído

Un propionaldehído de PEG 10kDa, con la estructura
20 siguiente se usó.

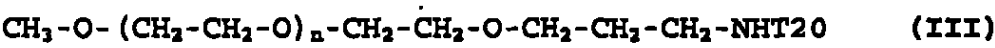


150 mg de mPEG10k-propionaldehído se añadieron a 15 mg
de T20 (pureza 93,7 %) en 3,0 mL de tampón (50 mM fosfato
potásico pH 6,5) en una proporción molar de 5 moles de
25 reactivo por un mol de T20. El polipéptido T1249 se
desaciló en el extremo α -amino, pero se protegió en el
extremo carboxilo por -NH₂.

A la mezcla de reacción 10% (V/V) de la solución 0,5 M

53

de cianoborhidruro sódico en agua se añadió y agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El T20 pegilado se purificó a partir de la mezcla de reacción usando una cromatografía de intercambio iónico (QA). La estructura del polipéptido
5 T20 pegilado es la siguiente:



Un gradiente lineal con concentraciones de sales en aumento desde 150 mM a 1 M NaCl en 20 mM Tris, pH 7,5 se usó para separar el T20 pegilado y el T20 no modificado.

10

Ejemplo 4

Concentración de Inhibidor para el T20 pegilado

La susceptibilidad fenotípica se cuantifica normalmente en términos de CI50 o CI90 una medida de la concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50% o
15 90%, respectivamente, de crecimiento o carga viral.

La concentración inhibitoria 50 y la concentración inhibitoria 90 resulta del T20 pegilado con PEG_{10k}-propionaldehído (Ejemplo 3) y T20 pegilado con mPEG10k-butanoaldehído (Ejemplo 2) como se han reproducido en la
20 Tabla 1 posterior:

T20 pegilado	CI50 (µg/mL)	CI90 (µg/mL)
T20 pegilado con mPEG10k-propionaldehído (Ejemplo 3)	0,261	3,074
T20 pegilado con PEG _{10k} -butanoaldehído (Ejemplo 2)	0,266	2,536

Tabla 1: Resultados de la concentración inhibitoria 50

y la concentración inhibitoria 90.

Los valores CI50 y CI90 se determinaron de acuerdo con el Ejemplo 5.

Ejemplo 5

5 **Ensayos antivirales cMAGI/MAGI**

Estos ensayos puntúan para la reducción de la
titulación del virus infeccioso empleando las líneas
celulares indicadoras MAGI (Activación Multinuclear del
Indicador de Galactosidasa) o el cMAGI derivado que expresa
10 CCR5. La línea celular MAGI deriva de las células
parentales HeLa por introducción de genes para CD4 y un
marcador b-gal conducido por LTR para VIH-1 con un vector
retrovirus amfotrófico (Kimpton J, Emerman M, J Virol
66:2232-9, 1992). La línea celular cMAGI se derivó de la
15 línea celular MAGI por introducción del gen CCR5 usando el
vector retroviral amfotrófico, PA317 (Chackerian B, Long
EM, Luciw PA, Overbaugh J, J Virol 71:3932-9, 1997:). Las
células cMAGI soportan la replicación del NSI (R5) primario
aislado y los virus X4 adaptados al laboratorio, mientras
20 que las células MAGI soportan la replicación sólo de los
virus X4. Ambas líneas celulares explotan la capacidad de
VIH-1 para transactivar la expresión del gen marcador de la
b-galactosidasa conducido por VIH-LTR. El marcador b-gal se
ha modificado para localizarse en el núcleo y se puede
25 detectar en el sustrato X-gal como una tinción nuclear
intensa a pocos días de la infección. El número de núcleos
teñidos pueden así interpretarse como igual al número de
viriones infectivos en el inóculo prueba si sólo hay un

ciclo por infección antes de la tinción.

Un inhibidor de la infección y de la fusión célula-célula, por ejemplo, T20 o T1249 (Wild C, Greenwell T, Matthews T, AIDS Res Hum Retroviruses 9:1051-3, 1993), se
5 añadió 24 hrs post-infección con el fin de permitir la lectura que confidencialmente representa un ciclo simple de infección. Las células infectadas se enumeraron utilizando un CCD-imager y tanto primariamente como en el laboratorio los aislamientos adaptados mostraron un relación lineal
10 entre la carga del virus y el número de células infectadas visualizadas por el imager. En los ensayos de MAGI y cMAGI una reducción del 50% en el título infeccioso ($V_n/V_0 = 0,5$) es significativa y proporciona el valor de corte primario para el aseguramiento de la actividad anti-viral. Una
15 reducción del 90% en el título infeccioso (V_n/V_0) se usó como valor de corte adicional en el aseguramiento de la actividad antiviral.

Cada dilución del compuesto a ensayar se ensayó por duplicado contra un inoculo viral ajustado a un rendimiento
20 aproximado de 1500-2000 células infectadas/pocillo de una placa microtitulada de 48 pocillos. El compuesto a ensayar se añadió a las células cMAGI o MAGI, seguido del inoculo viral, y 24 hrs después, un inhibidor de la infección y de la fusión célula-célula (Wild C, Greenwell T, Matthews T,
25 AIDS Res Hum Retroviruses 9:1051-3, 1993) se añadió para prevenir ciclos secundarios de infección y extensión del virus célula-célula. Las células se cultivaron durante 2 días más, se fijaron y se tiñeron con el sustrato X-gal

56

para detectar las células infectadas. El número de células infectadas durante cada dilución del compuesto a ensayar y el control se determinaron con el CCD-imager. La CI50 se define como la dilución de un compuesto a ensayar que resulta en una reducción del 50% en el título de virus infeccioso. La CI90 se define como la dilución resultante en un 90% de reducción en el título infeccioso.

La invención así descrita, será obvia del mismo modo que puede ser variada de varios modos. Tales variaciones no se consideran fuera del espíritu y alcance de la invención y tales modificaciones se incluyen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

57

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BAILON, Pascal Sebastián

WON, Chee-Youb

<120> Polipéptido T20 pegilado

<130> 21328US

<150> US 60/398.195

<151> 2002-07-24

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica derivada sintéticamente

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36) .. (36)

<223> El residuo 36 está modificado opcionalmente con un grupo amino.

<400> 1

Tyr Thr Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln
1 5 10 15

Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
20 25 30

Trp Asn Trp Phe
35

60

58

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 $R_1 - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CH}_2 - \text{NHT20} \text{ (I)}$

en donde

R_1 es un grupo de cabeza,

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 1.000,

10 p es de 1 a 3, y

NHT20 es un polipéptido T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo consistente de halógeno, 15 epóxido, maleimida, disulfuro de ortopiridilo, tosilato, isocianato, hidrato de hidrazina, haluro cianúrico, N-succinimidiloxi, sulfo-N-succinimidiloxi, 1-benzotriazoliloxi, 1-imidazoliloxi, p-nitrofeniloxi, y



20

$-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{CHO}.$

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 3.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 25 en donde p es 3, R_1 es metoxi, m es 1, y n es de 100 a 750.

5. Un compuesto de fórmula:

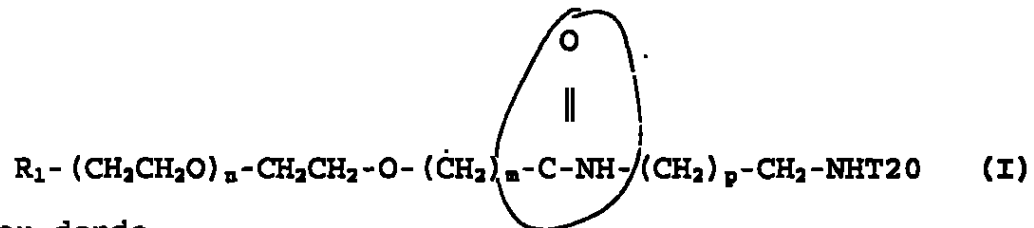
$\text{CH}_3 - \text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_n - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NHT20} \text{ (III)}$

en donde n es de 10 a 1.000 y NHT20 es un polipéptido

86

T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal.

6. Una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula:



en donde

- 10 R_1 es un grupo de cabeza
 m es de 1 a 17,
 n es de 10 a 1.000,
 p es de 1 a 3, y

15 NHT20 es un polipéptido T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal.

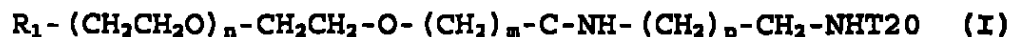
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde p es 3, R_1 es metoxi, m es 1, y n es de 100 a 750.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en forma de un polvo liofilizado.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en forma de una solución o suspensión inyectable.

10. El uso de una composición farmacéutica que comprende, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la infección por VIH.

60



en donde

5 R_1 es un grupo de cabeza

m es de 1 a 17,

n es de 10 a 1.000,

p es de 1 a 3, y

10 NHT20 es un polipéptido T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal.

11. Un uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica se administra en una cantidad desde alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg por día.

15 12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica se se administra en una cantidad desde alrededor de 300 mg hasta alrededor de 1500 mg por semana en una dosis única.

20 13. El uso de una composición farmacéutica, que comprende, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la infección por VIH.



25



(I)

en donde

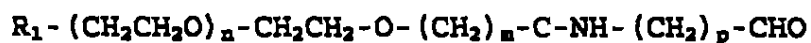
R_1 es metoxi,
 m es 1,
 n es desde 100 a 750,
 p es 3, y

5 NHT20 es un polipéptido T20 unido covalentemente a través de su grupo α -amino terminal.

14. Un proceso para la unión de una molécula de polietilenglicol. a un polipéptido T20 que comprende la reacción de un polipéptido T20 con un aldehído de
 10 polietilenglicol de fórmula:

O

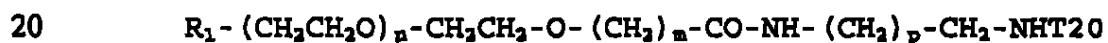
||



en donde

15 R_1 es un grupo de cabeza,
 m es de 1 a 17,
 n es de 10 a 1.000, y
 p es de 1 a 3;

para producir un compuesto de fórmula:



(I)

En donde la molécula de aldehído de polietilenglicol está unida al grupo amino N-terminal del polipéptido T20.

25

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

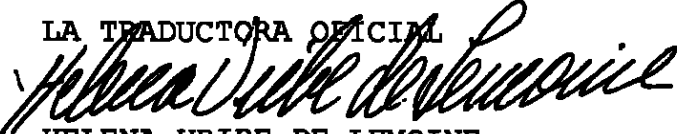
EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

- 2. HA SIDO FIRMADO POR: P. SWAIN
- 3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: OFICIAL DE CERTIFICACIONES
- 4. LLEVA EL SELLO DE: LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS COMERCIALES

CERTIFICADO

- 5. EN: WASHINGTON, D.C.
- 6. EL: 14 DE MAYO DE 2003
- 7. POR: EL ASISTENTE DE AUTENTICACIONES OFICIALES, DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS
- 8. BAJO EL NO.: 03017275-11
- 9. SELLO: HAY GRAN SELLO EN ALTO RELIEVE DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS
- 10. FIRMADO POR: PATRICK O. HATCHETT

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
305517
HAY GRAN SELLO EN ALTO RELIEVE
DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS
LAS FIRMAS AUTENTICADAS

LA TRADUCTORA OFICIAL

 HELENA URIBE DE LEMOINE



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 ENE 17 P 11:27
Jefe de Legalización
RECEBIDO

63

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES LOS PRESENTEN LLEGUEN, SALUDOS

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

9 DE Mayo de 2003

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICAMOS QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO
ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS ARCHIVOS DE ESTE DESPACHO Y
CONTIENE EL DOCUMENTO REGISTRADO EL 11 DE SEPTIEMBRE DE 2002.

POR AUTORIZACIÓN DEL COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

FIRMADO: S. SWAIN - Funcionario Certificador.

HAY SELLO EN ALTO RELIEVE DEL FUNCIONARIO.



64

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

9-11-02

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas

EXPEDIENTE NO. 21328 US

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Comerciales:
Sirvase registrar los documentos originales adjuntos o la
copia de los mismos.

1. Nombre de la parte que traspasa:

- 1) Pascal Sebastian Bailon
- 2) Chee-Youb Won

Nombres adicionales de: No

**2. Nombre y dirección de la parte que recibe: HOFFMANN-LA
ROCHE INC.**

3. Naturaleza del traspaso: Cesión

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley, Estado: New Jersey, Zip: 07110

Nombre adicional y Dirección adjunta: No

Fecha de Ejecución: 1) 21 DE Agosto de 2002
2) 24 de Julio de 2002.

4. Número de solicitud o número de patente: 60398195

Si el documento es radicado junto con una nueva solicitud, la
fecha de ejecución de la solicitud es:

SERIE DE SOLICITUD PROVISIONAL EN LOS ESTADOS UNIDOS NO.
60/398,195, RADICADA EL 24 DE JULIO DE 2002.

Números adicionales adjuntos?: No.

09/16/2002 BTOM11 00000146 062525 60398195

01 FC: 581 40.00 CH

PATENTE

REL: 013285 FRAME 0511

11



65

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

5. Nombre y dirección de la persona a quien debe enviarse la correspondencia relativa a este documento:

George W. Johnston

Dirección interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección:

340 Kingsland Street, Ciudad: Nutley Estado: New Jersey

Zip: 07110

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: UNA

7. Total Derechos: US\$40.00

Se autoriza debitarlos de la cuenta de depósito.

Se autoriza cobrar faltantes a la cuenta de depósito.

8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma:

Hasta donde van mis conocimientos, la anterior información es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

PERSONA QUE FIRMA: EILEEN M. EBEL - 6 DE FEBRERO DE 2002

Contacto: Bettyann Hedemus

Teléfono: (973) 235 4383

Fax: (973) 235 2363

Número total de páginas incluyendo la cubierta, anexos y documentos: 6.

123394



EBEL: 013285 FRAME 00512

68

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

INVENCIÓN CONJUNTA

Expediente No. 21328 US

TRASPASO

CONSIDERANDO QUE yo, Pascal Sebastian Bailon, (el Cedente), conjuntamente con Chee-Youb Won, hemos inventado ciertas nuevas y útiles mejoras que se describen y que hemos reivindicado en la solicitud de Patente en los Estados Unidos, y que se identifican con el Expediente No. 21328, y se titula:

POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO

CONSIDERANDO Que HOFFMANN-LA ROCHE INC., una sociedad constituida y que existe bajo y en virtud de las leyes del Estado de Nueva Jersey, cuya sede principal está situada en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés sobre dichas invención y solicitud y sobre la Patente que será obtenida;

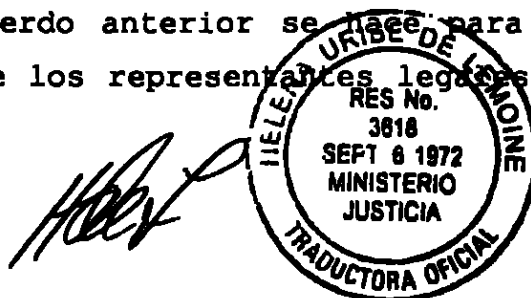
POR LO TANTO, en consideración a la suma de UN DÓLAR (US\$1.00) y a otras buenas y valiosas consideraciones cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente, hemos vendido, cedido y traspasado a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (el Cesionario), y a los representantes y sucesores legales del Cesionario, el derecho total, el título e interés en todo el mundo para dicha invención y dicha solicitud, así como la respectiva solicitud que reivindica la prioridad con base en la fecha de radicación de dicha solicitud identificada como Serie No. 60/398,195 y las patentes, tanto locales como extranjeras que puedan resultar en virtud de lo anterior, incluyendo el derecho de reclamar con relación a cualquier solicitud de patente posterior en los Estados Unidos o en el

67

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

exterior, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto en los Estados Unidos y cualquier convenio o tratado internacional; y por medio del presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, locales y extranjeras, de conformidad con los términos del presente Acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, por medio del presente nos comprometemos y acordamos con el Cesionario que no ejecutaremos ningún documento ni haremos ningún acto de ningún tipo que entre en conflicto con estos presentes, y que en cualquier momento a solicitud y sin que medie consideración posterior o adicional, pero por cuenta y gasto de dicho Cesionario, ejecutaremos todos los traspasos adicionales y demás escritos y efectuaremos todos aquellos actos adicionales que dicho Cesionario considere necesario o deseable llevar a cabo para el goce perfecto por parte del Cesionario de este otorgamiento y a prestar la asistencia necesaria para hacer la solicitud con el fin de obtener la patente provisional original, la continuación parcial, la división, la re-emisión, el re-examen o la prórroga de la Patente de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicho invento y para hacer cumplir los derechos o acciones que se causen como resultado de dichas solicitudes de patentes, incluyendo, pero sin limitarse al hecho de dar testimonio en un proceso o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y ejecutar las declaraciones preliminares y otras declaraciones, siendo entendido que el compromiso y el acuerdo anterior se hace para beneficio de los cesionarios y de los representantes legales de todas las partes del presente.



68

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco mi sello a los veintiun días del mes de Agosto de 2002 en Nutley, New Jersey, U.S.A.

FIRMADO: PASCAL SEBASTIAN BAILON

RECONOCIMIENTO

Estados unidos de América

Estado de New Jersey

Condado de Essex

El 21 de Agosto de 2002, ante mí compareció personalmente Pascal Sebastian Bailon, a quien conozco como la persona descrita en la anterior Cesión, quien reconoció que ejecutó la anterior Cesión como su acto libre para todos los fines estipulados allí.

FIRMADO: LOU ANN DONATONI - NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY CON COMISIÓN HASTA EL 26 DE MARZO DE 2003.

121993

PATENTE

REEL: 013285 FRAME: 0516

REGISTRADO: 09/11/2002

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-**INVENCION CONJUNTA****Expediente No. 21328 US****TRASPASO**

CONSIDERANDO QUE yo, Chee-Youb Won (el Cedente), conjuntamente con Pascal Sebastian Bailon, hemos inventado ciertas nuevas y útiles mejoras que se describen y que hemos reivindicado en la solicitud de Patente en los Estados Unidos, y que se identifican con el Expediente No. 21328, y se titula:

POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO

CONSIDERANDO Que HOFFMANN-LA ROCHE INC., una sociedad constituida y que existe bajo y en virtud de las leyes del Estado de Nueva Jersey, cuya sede principal está situada en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés sobre dichas invención y solicitud y sobre la Patente que será obtenida;

POR LO TANTO, en consideración a la suma de UN DÓLAR (US\$1.00) y a otras buenas y valiosas consideraciones cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente, hemos vendido, cedido y traspasado a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (el Cesionario), y a los representantes y sucesores legales del Cesionario, el derecho total, el título e interés en todo el mundo para dicha invención y dicha solicitud, así como la respectiva solicitud que reivindica la prioridad con base en la fecha de radicación de dicha solicitud identificada como Serie No. 60/398,195 y las patentes, tanto locales como extranjeras que puedan resultar en virtud de lo anterior, incluyendo el derecho de reclamar con relación a cualquier solicitud de patente posterior en los Estados Unidos o en el

22

70

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

exterior, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo cualquier estatuto en los Estados Unidos y cualquier convenio o tratado internacional; y por medio del presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, locales y extranjeras, de conformidad con los términos del presente Acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, por medio del presente nos comprometemos y acordamos con el Cesionario que no ejecutaremos ningún documento ni haremos ningún acto de ningún tipo que entre en conflicto con estos presentes, y que en cualquier momento a solicitud y sin que medie consideración posterior o adicional, pero por cuenta y gasto de dicho Cesionario, ejecutaremos todos los traspasos adicionales y demás escritos y efectuaremos todos aquellos actos adicionales que dicho Cesionario considere necesario o deseable llevar a cabo para el goce perfecto por parte del Cesionario de este otorgamiento y a prestar la asistencia necesaria para hacer la solicitud con el fin de obtener la patente provisional original, la continuación parcial, la división, la re-emisión, el re-examen o la prórroga de la Patente de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicho invento y para hacer cumplir los derechos o acciones que se causen como resultado de dichas solicitudes de patentes, incluyendo, pero sin limitarse al hecho de dar testimonio en un proceso o transacción que involucre dichas solicitudes o patentes, y ejecutar las declaraciones preliminares y otras declaraciones, siendo entendido que el compromiso y el acuerdo anterior se hace para beneficio de los cesionarios y de los representantes legales de todas las partes del presente.



EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco mi sello a los veinticuatro días del mes de Julio de 2002 en Nutley, New Jersey, U.S.A.

FIRMADO: CHEE YOUB WON

RECONOCIMIENTO

Estados unidos de América

Estado de New Jersey

Condado de Essex

El 24 de Julio de 2002, ante mí compareció personalmente CHEE YOUB WON a quien conozco como la persona descrita en la anterior Cesión, quien reconoció que ejecutó la anterior Cesión como su acto libre para todos los fines estipulados allí.

FIRMADO: LOU ANN DONATONI - NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY CON COMISIÓN HASTA EL 26 DE MARZO DE 2003.

121995

PATENTE

REEL: 013285 FRAME: 0516

REGISTRADO: 09/11/2002



5
5
5

7.1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fourteenth of May, 2003

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 03017275-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett
Patrick O. Hatchett

73

A 1007326

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

May 09, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 11, 2002.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS


P. SWAIN
Certifying Officer

60467-8102

09-17-2002



102222112

EST

Case Docket No. 21328 US

9.11.02

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

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Pascal Sebastian Bailon
- 2) Chee-Youb Wen

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMAN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes X No

3. Nature of conveyance:

- X Assignment
- ___ Merger
- ___ Security Agreement
- ___ Change of Name
- ___ Other

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NJ Zip: 07110

Execution Date: 1) AUGUST 21, 2002
2) JULY 24, 2002

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ___ No X

4. Application number(s) or patent number(s):

60398195

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/398,195 FILED: JULY 24, 2002

Additional numbers attached? ___ Yes X No

09/16/2002 07:11 000016 000000 60398195
01 FC:SM 40.00 IN

PATENT
REEL: 013285 FRAME: 0611

75

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMAN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

WILSON M. HUEL
Name of Person Signing

Wilson M. Huel
Signature

SEPTEMBER 6, 2002
Date

CONTACT: Bettyann Madonis
TELEPHONE: (973) 235-4363
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 8

123394

PATENT
REEL: 013285 FRAME: 0512

JOINT INVENTIONCase Docket No. **21328 US****ASSIGNMENT**

WHEREAS, I, Pascal Sebastian Bailon (Assignor) together with Chee-Youb Won, have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Serial No. 60/398,195, entitled

PEGYLATED T20 POLYPEPTIDE

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Serial No. 60/398,195 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 013285 FRAME: 0513

77

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 21st day of August, 2002.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Pascal Sebastian Bailon
Pascal Sebastian Bailon

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On August 21, 2002, before me personally appeared Pascal Sebastian Bailon to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment of his own free will for the purposes therein set forth.

Lou Ann Donatoni

LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

121993

ON 12/15/02
10:11

23

78

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Chee-Youb Won (Assignor) together with Pascal Sebastian Bailon, have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21328 US, entitled

PEGYLATED T20 POLYPEPTIDE

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21328 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 013286 FRAME: 0516

27

79

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 24th day of July, 2002.

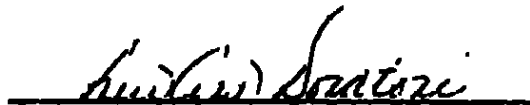
Nutley, New Jersey, U.S.A.


Chee-Youb Won

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On July 24, 2002, before me personally appeared Chee-Youb Won to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment of his own free will for the purposes therein set forth.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

121995

RECEIVED
JUL 25 2002

RECORDED: 09/11/2002

PATENT
REEL: 013285 FRAME: 0516

82

80

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: LOU ANN DONATONI
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: LOU ANN DONATONI, NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN: TRENTON, NEW JERSEY
6. EL: 23 DE MAYO DE 2003
7. POR: JOHN E McCORMAC, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. BAJO EL NO.: A172885
9. SELLO: HAY GRAN SELLO EN ALTO RELIEVE DEL ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMADO POR: JOHN E McCORMAC

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine
HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

305518

Roberto Quiroga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 ENE 17 P 11:29

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COLOMBIA

Expediente No. 21328 US

CESIÓN

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (el Cedente), una sociedad del Estado de Nueva Jersey, de los Estados Unidos de América, cuyas oficinas principales están situadas en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por medio del presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (el Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland .

todos sus derechos, títulos e intereses para todos los países del mundo salvo los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, sobre el invento descrito y reivindicado en la solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No. 60/398,195, radicada el 24 de Julio de 2002 y titulado

POLIPÉPTIDO T20 PEGILADO

por Pascal Sebastian Bailon y Chee-Youb Won, así como sus posteriores solicitudes en todos los países del mundo, salvo en los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, con las posteriores reivindicaciones de solicitudes de esta solicitud Serie No. 60/398,195, como prioridad; y con relación a dicha invención, todas las solicitudes de patentes locales y extranjeras sobre dicha invención, y cuya cesión de todos los derechos, títulos e intereses sobre la misma en todo el mundo a favor del Cedente fue ejecutada el 21 de Agosto de 2002 por Pascal Sebastian Bailon y el 24 de Julio de 2002 por Chee-Youb Won.



82

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 005/2005.-

La presente cesión cubre pero no se limita a los siguientes países y se hace por buenas y valiosas consideraciones, cuyo recibo y suficiencia se reconocen:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kasajstan, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Paquistán, República de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a radicar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo, salvo en los Estados Unidos de América, y a reclamar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convenio internacional de cualquiera de las anteriores solicitudes de patentes de los Estados Unidos cedidas por el Cedente en la presente Cesión. El Cedente se compromete a ejecutar todas las cesiones y los documentos adicionales que puedan requerirse, así como a realizar todos los actos adicionales necesarios para permitir que el Cesionario pueda disfrutar de todos los derechos de la presente Cesión.

POR Y A NOMBRE DE: HOFFMANN-LA ROCHE INC.,

FIRMADO: GEORGE W. JOHNSTON - VICEPRESIDENTE

Nutley, New Jersey, U.S.A.

FECHA: 6 DE SEPTIEMBRE DE 2002.



RECONOCIMIENTO

Estados unidos de América

Estado de New Jersey - Condado de Essex

El 6 de Septiembre de 2002, ante mí compareció personalmente George W. Johnston, a quien conozco como la persona descrita en la anterior Cesión y quien reconoció que ejecutó la anterior Cesión a nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que está facultado para ejecutar la anterior Cesión y para traspasar los derechos otorgados bajo la misma.

FIRMADO: LOU ANN DONATONI - NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY CON COMISIÓN HASTA EL 26 DE MARZO DE 2003.

55386



F. Hoffman. 7
Caso 2137 E. C. 2
Si
①

84

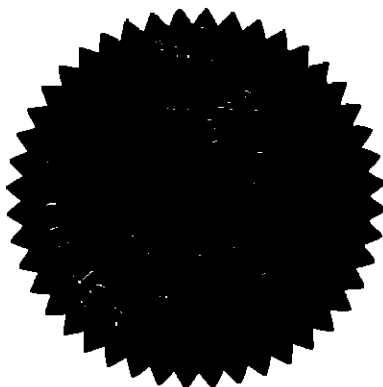
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LOU ANN DONATONI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LOU ANN DONATONI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF MAY 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A172885
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/398,195, filed on July 24, 2002, entitled

PEGYLATED T20 POLYPEPTIDE

by Pascal Sebastian Bailon and Chee-Youb Won

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/398,195, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 21, 2002 by Pascal Sebastian Bailon and July 24, 2002 by Chee-Youb Won.

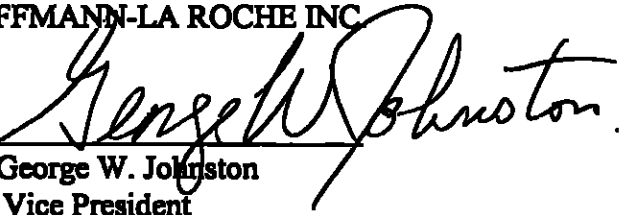
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: September 6, 2002

HOFFMANN-LA ROCHE INC

By: 

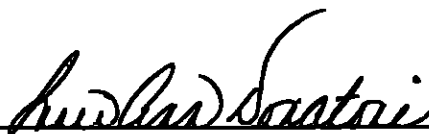
George W. Johnston
Vice President

46

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On September 6, 2002, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 2A
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

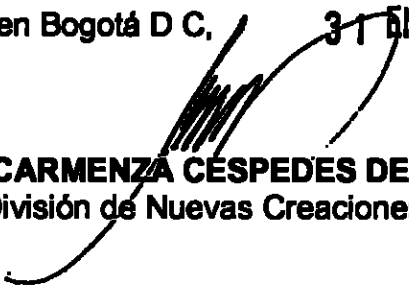
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA SARMIENTO
Apoderado(a)
F.HOFFMANN-LA ROCHE

REFERENCIA:	Radicación N°	05-3892
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/007710
	Fecha limite inicio fase nacional	2005-02-24
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1893
	Folios	001

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

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, 31 ENE. 2005


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (