

OLARTE RAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-021298- -00005-0000

Fecha: 2007-09-04 16:49:44 Dep: 2000 NUECREACIONE
TAXA PATENTE 10.000 IVA 5.000 FASE NACIONAL II

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2005/000023

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NEKTAR THERAPEUTICS AL,
CORPORATIONDirección: 490 Discovery Drive Huntsville,
AL 35806-2902. Estados Unidos de AméricaNacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICATeléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:
05-021.298

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA

6

Comprobante de pago No. 07-68.066Fecha 23 de Agosto de 2007

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

- **MODIFICACIONES EXPEDIENTE No. 05-021.298:**

Me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad las reivindicaciones presentadas al momento de radicar la presente solicitud. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende la siguiente materia:

Nuevas reivindicaciones	Soporte
1	Reivindicación inicial 1
2	Reivindicaciones iniciales 2 y 3
3	Reivindicaciones iniciales 4, 12, 15
4 y 5	Reivindicaciones iniciales 5, 13, 16
6	Reivindicaciones iniciales 8, 13, 16
7	Reivindicación inicial 18
8	Reivindicación inicial 19
9	Reivindicaciones iniciales 20 y 21
10	Reivindicación inicial 22
11	Reivindicación inicial 23
12	Reivindicación inicial 24
13	Reivindicación inicial 25
14	Reivindicación inicial 26
15	Reivindicaciones iniciales 27 y 28
16	Reivindicación inicial 29
17	Reivindicaciones iniciales 30, 31 y 32
18	Reivindicación inicial 35
19	Reivindicación inicial 33
20	Reivindicación inicial 34
21	Reivindicación inicial 36
22	Reivindicación inicial 37
23	Reivindicación inicial 39
24	Reivindicaciones iniciales 40 a 44
25	Reivindicación inicial 45
26	Reivindicación inicial 46
27	Reivindicación inicial 47
28	Reivindicación inicial 48
29	Reivindicación inicial 53
30	Reivindicación inicial 82
31	Reivindicación inicial 84

Valga anotar que las anteriores modificaciones no corresponden a ampliación alguna de la materia originalmente revelada en la presente solicitud, pues las nuevas reivindicaciones encuentran soporte en la solicitud como se describió en la tabla anterior.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA

Nº 05-011298-00005-0000

FECHA DE EMISIÓN: 22/08/2007
VALOR: 4.124.000.00
MONEDA: PESOS COLOMBIANOS

NIT: 800174000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 80,000
FECHA : AGOSTO 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CLARTE RAISDEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	60289260	22/08/2007	4,124,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	99,000.00

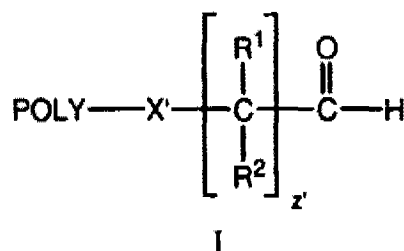
CON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero soluble en agua que tiene la estructura:



en donde:

POLY es un segmento polimérico soluble en agua;

X' es una fracción enlazadora;

Z' es un entero entre 1 y 21 aproximadamente;

R¹, en cada ocurrencia, es independientemente H o un radical seleccionado del grupo que consta de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, y arilo sustituido;

R², en cada ocurrencia, es independientemente H o un radical orgánico seleccionado del grupo que consta de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, y arilo sustituido,

Y adicionalmente donde aplica lo siguiente:

- cuando POLY es lineal

(a) el número total carbonilos presentes en dicho polímero es 0 o 2 o más excepto cuando X' comprende uno o más segmentos contiguos (-CH₂CH₂O-),

(b) y además en donde X' es oxígeno o comprende al menos un segmento (-CH₂CH₂O-) y z' está entre 2 y 12, entonces al menos uno entre R¹ o R² en al menos una ocurrencia es un radical orgánico tal como se definió anteriormente o dicho polímero es heterobifuncional, donde POLY comprende un grupo reactivo en un extremo que no es hidroxilo, y

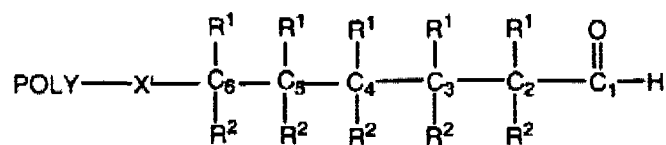
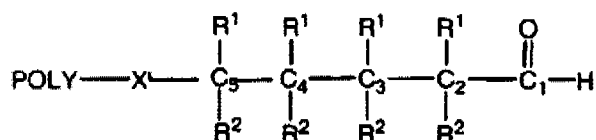
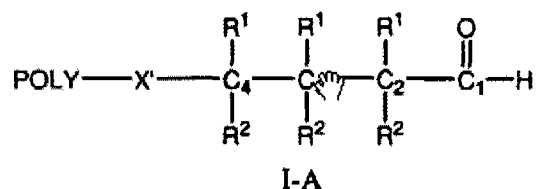
- cuando POLY es ramificado:

(c) cualquiera (i) al menos uno entre R¹ o R² el menos una ocurrencia es un radical orgánico tal como se definió anteriormente o (ii) X' incluye -(CH₂CH₂O)_b- donde b esta entre 1 y 20 aproximadamente en la instancia donde POLY comprende un residuo de lisina,

4

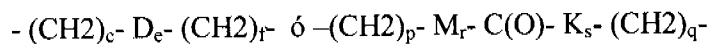
(d) y además en donde dicho POLY tiene dos brazos poliméricos, ningún brazo polimérico comprende oxígeno como el único heteroátomo en la instancia donde POLY comprende "C-H" como el punto de ramificación.

2. El polímero de la reivindicación 1, en donde z' está en el rango entre 2 y 21 o entre 3 y 12.
3. El polímero de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en donde en cada uno de las estructuras arriba, POLY, X', cada R^1 , cada R^2 y cada R^3 son como se definieron anteriormente.

4. Cualquiera de las estructuras poliméricas de la reivindicación 3, en donde el R^1 unido a C_2 es alquilo, y las demás variables de R^1 y R^2 son H.
5. Cualquiera de las estructuras poliméricas de la reivindicación 4, en donde el R^1 unido a C_2 es alquilo menor.
6. Cualquiera de las estructuras poliméricas de la reivindicación 3, en donde el R^1 unido a C_3 es alquilo, y las demás variables de R^1 y R^2 son H.
7. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X' comprende una fracción que corresponde a la estructura:



en donde:

c está entre 0 y 8

D es O, NH, o S,

e es 0, 1

f está entre 0 y 8,

p está entre 0 y 8,

M es -NH, O

K es NH, O

q está entre cero y 8, y

r y s son cada uno independientemente 0, 1.

8. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X' comprende $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b-$ o $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_g-$, y b y g son cada una independientemente entre 1 y 20.

9. El polímero de la reivindicación 8, en donde los valores de b y g cada uno de manera independiente oscilan entre bien sea, 1 y 10 o 1 y 6.

10. El polímero de la reivindicación 7, en donde X' comprende:



en donde:

P y T son cada uno independientemente $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_b-$ ó $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_g-$,

B y g están cada uno independientemente entre 1 y 20,

y las demás variables son como se definieron anteriormente en la reivindicación

7.

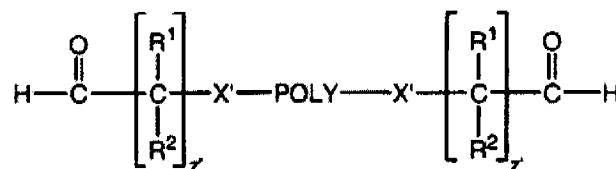
11. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X' comprende $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$.

12. El polímero según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde POLY es seleccionado del grupo que consta de poli(óxido de alquileo), poli(pirrolidona de vinilo), poli(alcohol vinílico), polioxazolona, poli(acrilomorfolina), y poli(poliol oxietilado).

13. El polímero de la reivindicación 12, en donde POLY es un poli(óxido de alquileo).

14. El polímero de la reivindicación 13, en donde POLY es un poli(etilenglicol).

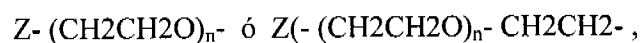
15. El polímero de la reivindicación 14, en donde el poli(etilenglicol) es taponado en extremo con una fracción de taponamiento en extremo, independientemente seleccionada del grupo que consta de alcoxilo, alcoxilo sustituido, alqueniloxilo, alqueniloxilo sustituido, alquiniloxilo, alquiniloxilo sustituido, ariloxilo, y ariloxilo sustituido.
16. El polímero de la reivindicación 15, en donde la fracción de taponamiento en extremo es seleccionada del grupo que consta de metoxilo, etoxilo, y benciloxilo.
17. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el poli(etilenglicol) tiene una masa molecular promedio nominal seleccionada del grupo que consiste de entre 100 y 100,000 daltons aproximadamente, entre 1,000 y 50,000 daltons aproximadamente, y entre 2,000 y 30,000 daltons aproximadamente.
18. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el poli(etilenglicol) tiene una estructura seleccionada entre lineal, ramificada y bifurcada.
19. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 a 14, el cual comprende la estructura:



II

en donde POLY, cada X', cada (z') y cada R¹ y cada R² son como se definieron anteriormente.

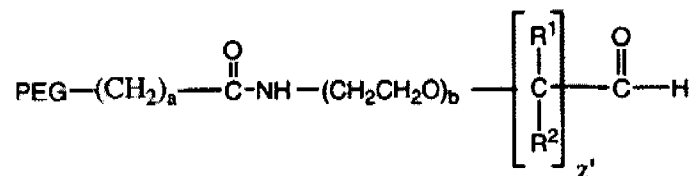
20. El polímero de la reivindicación 19, donde dicho POLY es lineal y el polímero es homobifuncional.
21. El polímero de la reivindicación 14, en donde dicho poli(etilenglicol) comprende la estructura:



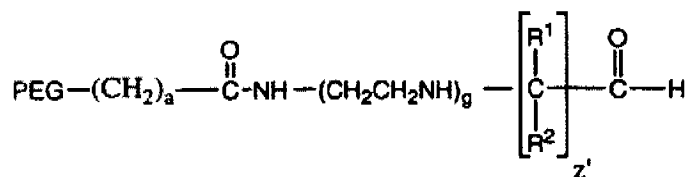
donde n está entre 10 y 4000 aproximadamente, y Z comprende una fracción seleccionada del grupo que consta de hidroxilo, amino, éster, carbonato, aldehído,

alquenilo, acrilato, metacrilato, acrilamida, sulfona, tiol, ácido carboxílico, isocianato, isotiocianato, hidrazida, maleimida, vinilsulfona, ditiopiridina, vinilpiridina, yodoacetamida, alcoxilo, benciloxilo, silano, lípido, fosfolípido, biotina, y fluoresceína.

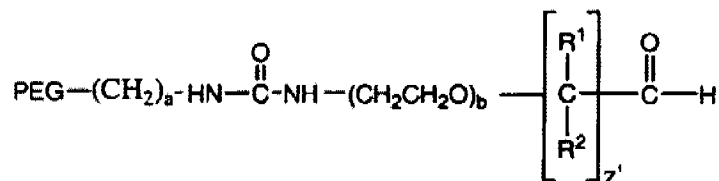
22. El polímero de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consta de:



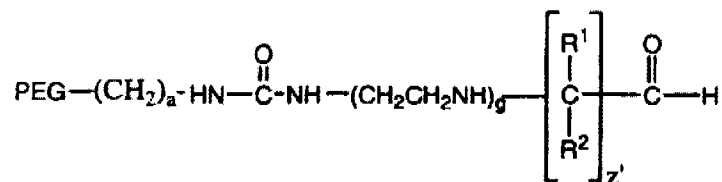
III-A



IV-A



III-C

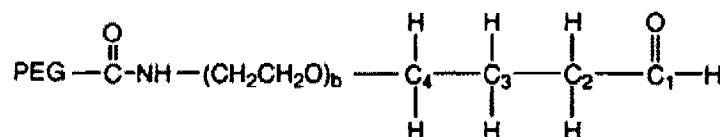


IV-C

9

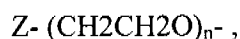
en donde PEG es poli(etilenglicol), b y g son cada uno independientemente 0 a 20, a oscila entre 0 y 6, y las demás variables son como se definieron en la reivindicación 1.

23. El polímero según la reivindicación 22, en donde el poli(etilenglicol) tiene una estructura seleccionada entre lineal, ramificada y bifurcada.
24. El polímero según la reivindicación 22 ó 23, en donde los valores para b, g, z' y a son cada uno, de manera independiente, seleccionados entre:
- (i) b y g cada uno, de manera independiente, oscila entre 1-8 ó entre 1-6.
 - (ii) z' oscila entre 2 y 6, o es 3, y
 - (iii) a es 0 ó 1.
25. El polímero de la reivindicación 22, el cual tiene la siguiente estructura:

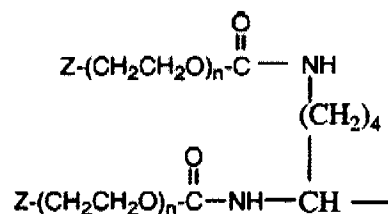


III-D

26. El polímero de la reivindicación 25, en donde "PEG" tiene la estructura correspondiente a:



ó



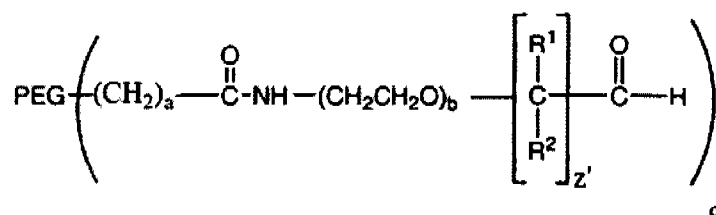
V

en donde n en cada ocurrencia está independientemente entre 10 y 4000 aproximadamente, y Z comprende una fracción seleccionada del grupo que consta de hidroxilo, éster, carbonato, aldehído, alqueno, acrilato, metacrilato, acrilamida, sulfona, tiol, ácido carboxílico, isocianato, isotiocianato, maleimida, vinilsulfona,

ditiopiridina, vinilpiridina, yodoacetamida, alcoxilo, benciloxilo, silano, fosfolipido, biotina, y fluoresceina.

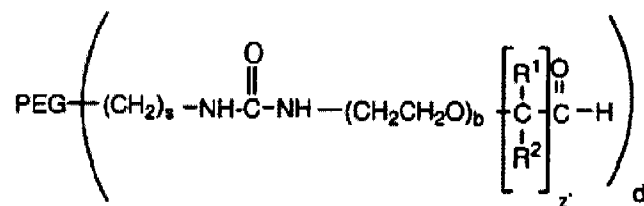
27. El polímero de la reivindicación 26, en donde Z es alcoxilo, y n en cada ocurrencia es igual y está en el rango entre 100 y 600.

28. El polímero de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



VI- A

ó



VI- B

en donde:

PEG es poli(etilenglicol),

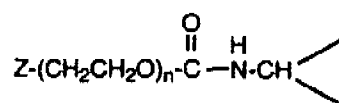
b está entre 0 y 20,

s está entre 0 y 6,

d es 1, 2 o 3,

y las demás variables son como se definieron en la reivindicación 1.

29. El polímero de la reivindicación 28, en donde d es 2 y PEG corresponde a la estructura:



✓

en donde n esta entre 10 y 4000 aproximadamente Z comprende una fracción seleccionada del grupo que consta de hidroxilo, éster, carbonato, aldehído, alqueno, acrilato, metacrilato, acrilamida, sulfona, tiol, ácido carboxílico, isocianato, isotiocianato, hidrazida, maleimida, vinilsulfona, ditiopiridina, vinilpiridina, yodoacetamida, alcoxilo, benciloxilo, silano, lípido, fosfolípido, biotina, y fluoresceína y las demás variables son como se definieron en la reivindicación 28.

30. Un hidrato o acetal del polímero soluble en agua de cualquiera de las anteriores reivindicaciones.

31. El acetal de la reivindicación 30, donde dicho acetal es seleccionado entre acetal de dimetilo, acetal de dietilo, acetal de di-isopropilo, acetal de dibencilo, acetal de 2,2,2-tricloroetilo, acetal de bis(2-nitrobencilo), acetal de S,S'-dimetilo, y acetal de S,S'-dietilo, y dioxolanos.



ELSEVIER

Advanced Drug Delivery Reviews 54 (2002) 459–476

Advanced
DRUG DELIVERY
Reviews

www.elsevier.com/locate/drugdeliv

Chemistry for peptide and protein PEGylation

M.J. Roberts*, M.D. Bentley, J.M. Harris

Shearwater Corporation, 490 Discovery Drive, Huntsville, AL 35806, USA

Received 17 December 2001; accepted 22 January 2002

Abstract

Poly(ethylene glycol) (PEG) is a highly investigated polymer for the covalent modification of biological macromolecules and surfaces for many pharmaceutical and biotechnical applications. In the modification of biological macromolecules, peptides and proteins are of extreme importance. Reasons for PEGylation (i.e. the covalent attachment of PEG) of peptides and proteins are numerous and include shielding of antigenic and immunogenic epitopes, shielding receptor-mediated uptake by the reticuloendothelial system (RES), and preventing recognition and degradation by proteolytic enzymes. PEG conjugation also increases the apparent size of the polypeptide, thus reducing the renal filtration and altering biodistribution. An important aspect of PEGylation is the incorporation of various PEG functional groups that are used to attach the PEG to the peptide or protein. In this paper, we review PEG chemistry and methods of preparation with a particular focus on new (second-generation) PEG derivatives, reversible conjugation and PEG structures. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: PEGylation; PEG-protein; PEG conjugation; PEG chemistry

Contents

1. Introduction	460
2. Properties of PEG	460
3. Chemistry of pegylation	461
3.1. First-generation PEG chemistry	462
3.1.1. PEG chemistry for amine conjugation	462
3.2. Second-generation PEGylation chemistry	464
3.2.1. PEG chemistry for amine conjugation	464
3.2.2. PEG chemistry for cysteine modification	466
3.2.3. PEG chemistry for oxidized carbohydrates or N-terminus	467
3.2.4. PEG chemistry for reversible PEGylation	467
3.2.5. Heterobifunctional PEG chemistry	469
3.3. PEG structures	473
4. Conclusions	474
References	474

*Corresponding author. Tel.: +1-256-704-7524; fax: +1-256-533-4201.

E-mail address: mroberts@shearwatercorp.com (M.J. Roberts).

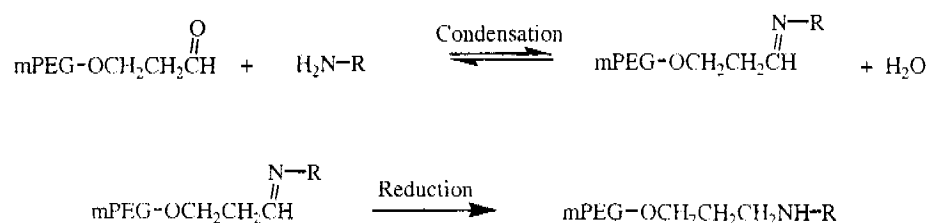


Fig. 3. Reductive amination using PEG-propionaldehyde.

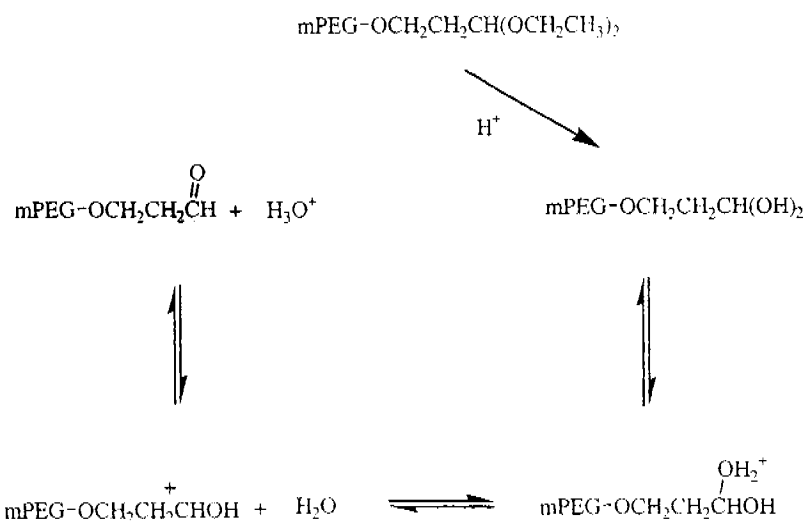


Fig. 4. In situ generation of PEG-aldehyde hydrate for use in reductive amination.

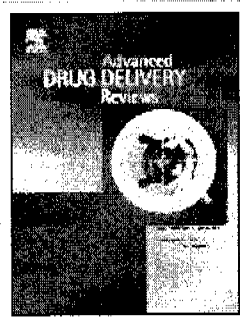
acetal derivative over the free propionaldehyde or acetaldehyde is longer storage stability and higher purity.

Active esters of PEG carboxylic acids are the most used acylating agents for protein modification. Active esters react with primary amines near physiological conditions to form stable amides as shown in Fig. 5. Generating the carboxylic acid intermediate allows the PEG to be purified from unsubstituted or disubstituted impurities by ion-exchange chromatography [41]. Purities of greater than 97% are routinely obtainable by this method. Activation of PEG-carboxylic acids to the succinimidyl active esters is accomplished by reacting the PEG-carboxylic acid with *N*-hydroxysuccinimide (NHS or HOSu) and a carbodiimide.

The first carboxylic acid derivative of PEG not containing a degradable linkage to the PEG backbone, as in SS-PEG, was carboxymethylated PEG

(CM-PEG) [42]. The succinimidyl ester of this compound (SCM-PEG) is extremely reactive (hydrolysis $t_{1/2}$ of 0.75 min at pH 8 and 25 °C) and is therefore difficult to use. To take advantage of the intermediate purification step and have an active ester that had more favorable kinetics for protein modification, Harris et al. prepared propionic acid (PEG-O-CH₂CH₂-COOH) and butanoic acid (PEG-O-CH₂CH₂CH₂-COOH) derivatives of PEG (Fig. 5(1)) [13]. Changing the distance between the active ester and the PEG backbone by the addition of methylene units had a profound influence on the reactivity towards amines and water. For example, SBA-PEG, which has two additional methylene groups, has a longer hydrolysis half-life of 23 min at pH 8 and 25 °C. SPA-PEG, which has one additional methylene group, has a hydrolysis half-life of 16.5 min at pH 8 and 25 °C.

Reactivity of PEG active esters towards amines



Advanced Drug Delivery Reviews

Copyright © 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

[Sample Issue Online](#) | [About this Journal](#) | [Submit your Article](#) | [Shortcut link to this](#)

[New Article Feed](#)

[Alert me about new Volume / Issues](#)

[Add to Favorites](#)

[< Previous vol/iss](#) | [Next vol/iss >](#)

Volume 54, Issue 4, Pages 453-609 (17 June 2002)

Peptide and Protein Pegylation

Edited by F. Veronese and J.M. Harris

= Full-text available

= Abstract only

Articles in Press

[Volumes 61 - 62 \(2009 - 2010\)](#)

[Volumes 51 - 60 \(2001 - 2008\)](#)

[Export citations](#) | [Open all previews](#)

1 [Introduction and overview of peptide and protein p](#)
Pages 453-456

[Show preview](#) | [Purchase PDF \(42 K\)](#) | [Related](#)

2 [The origin of pegnology](#)
Pages 457-458

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



22
232

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 43/10, 47/12, 321/14		A1	(11) International Publication Number: WO 00/24697
			(43) International Publication Date: 4 May 2000 (04.05.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/25174			(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 26 October 1999 (26.10.99)			
(30) Priority Data: 60/105,630 26 October 1998 (26.10.98) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION [US/US]; 210 Park Building, Salt Lake City, UT 84112 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BAUDYS, Miroslav [CZ/US]; 905 University Village, Salt Lake City, UT 84108 (US). LIU, Feng [CN/US]; Apartment 2, 247 South 1100 East, Salt Lake City, UT 84102 (US). KIM, Sung, Wan [US/US]; 1711 Devonshire, Salt Lake City, UT 84108 (US).			
(74) Agents: HOWARTH, Alan, J. et al.; Clayton, Howarth & Cannon, P.C., P.O. Box 1909, Sandy, UT 84091-1909 (US).			Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARATION OF POLYETHYLENE GLYCOL ALDEHYDE DERIVATIVES			
(57) Abstract Aldehyde derivatives of polyethylene glycols and methods of making thereof are disclosed. These aldehyde derivatives can be used to make polyethylene glycol-hydrazines, polyethylene glycol-thiols, polyethylene glycol amines, and branched polyethylene glycols. PEG aldehyde derivatives or other functional PEG derivatives prepared from PEG aldehydes are useful for protein conjugation and surface modification.			

derivatives (J.M. Harris & M.R. Sedaghat-Herati, U.S. Patent No. 5,252,714). A terminal ethyl spacer was introduced to increase the stability of MePEG aldehyde derivatives in water in the presence of base since it was argued, on the basis of $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CHO}$ chemical stability data (M.S. Paley & J.M. Harris, 25 J. Polym. Sci. Polym. Chem. Edn. 2447-2454 (1987)), that MePEG-ethanal derivatives are unstable in water in the presence of base. To the contrary, MePEG-ethanal derivatives were successfully used for protein modification when used in 20 to 200 molar excess (PEG derivative/Protein molar ratio) at pH 7.0 - 8.0 (P. Wirth et al., 19 Bioorg. Chem. 133-142 (1991); S.M. Chamow et al., 5 Bioconjugate Chem 133-140 (1994); O.B. Kinstler et al., 13 Pharm. Res. 996-1002 (1996)).

A new catalytic, oxidative method for conversion of alcohols into carbonyl compounds utilizing oxygen or even air as the ultimate and stoichiometric oxidant, producing water as the only byproduct, has been recently discovered and described by I.E. Marko et al., 274 Science 2044-2046 (1996). The active catalyst appears to be heterogeneous, absorbed on insoluble K_2CO_3 , and is composed of CuCl , diethylazodicarboxylate or the corresponding hydrazine, and 1,10-phenanthroline. Apolar solvents such as benzene or toluene are required. K_2CO_3 , besides its role as a solid support, also acts as a base and as a water scavenger, but can be replaced by 4 Å molecular sieves and a catalytic amount of nonoxidizable base, such as $\text{KO}^\text{t}\text{Bu}$. This process is very efficient under mild conditions (temp. 70-90°C), providing high degrees of conversion (80-100%), and is not only economically viable but it is also environmentally friendly.

In view of the foregoing, it will be appreciated that providing an efficient, gentle method for preparation of polyethylene glycol aldehyde derivatives would be a significant advancement in the art.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide a method of preparation of PEG-dialdehydes and alkoxyPEG (i.e., RO-PEG) aldehydes and their homologues that retain reactivity in water and selectively react with amino groups.

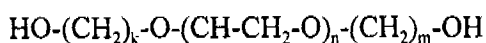
Another object of the invention is to provide PEG-dialdehydes and RO-PEG-

aldehydes and their homologues that react selectively with amino groups and are stable in water.

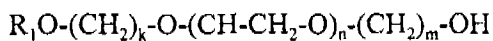
Yet another object of the invention is to provide bifunctional PEG and monofunctional RO-PEG derivatives and their homologues that can be prepared starting from PEG-dialdehydes and RO-PEG-aldehydes or their homologues.

Still another object of this invention is the process of preparation of bifunctional PEG and monofunctional RO-PEG derivatives and their homologues starting from PEG-dialdehydes and RO-PEG-aldehydes or their homologues.

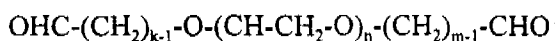
These and other objects can be addressed by providing compositions, methods of making thereof, and methods of using thereof. An illustrative embodiment of the invention relates to the oxidation of polyethylene glycol derivatives having the formula:



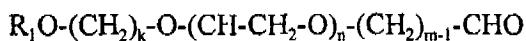
or



wherein R_1 represents lower alkyl, R_2 represents lower alkyl or H, n is an integer from about 3 to about 500, and k and m are integers from about 2 to about 12, utilizing a catalytic procedure that provides high yields of corresponding PEG-dialdehyde derivatives and RO-PEG-aldehyde derivatives having the formula:



or

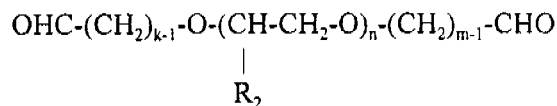


and enables their preparation and isolation in the absence of water.

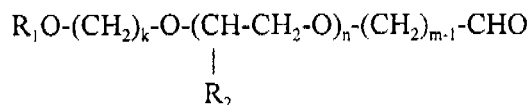
Another illustrative embodiment of the invention relates to aldehyde

CLAIMS

1. A method for preparing a PEG aldehyde having the formula:

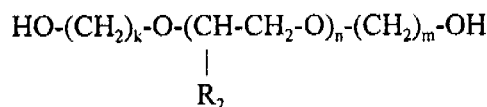


or

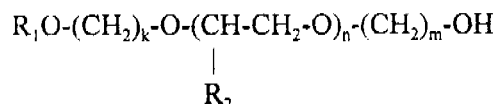


wherein R_1 represents lower alkyl, R_2 represents lower alkyl or H, n is an integer from about 3 to about 500, and k and m are integers from about 2 to about 12, comprising the steps of:

- (a) dissolving a PEG derivative having the formula:



or



wherein R_1 represents lower alkyl, R_2 represents lower alkyl or H, n is an integer from about 3 to about 500, and k and m are integers from about 2 to about 12, in an apolar solvent containing 2 equivalents of K_2CO_3 for each hydroxyl group to form a mixture;

- (b) adding an effective amount of a catalyst and O_2 to the mixture, heating at $40-90^\circ\text{C}$, and incubating for a sufficient period of time for the PEG derivative to be oxidized to the PEG aldehyde;

- (c) removing the catalyst; and
(d) recovering the PEG aldehyde.

2. The method of claim 1 wherein said apolar solvent is toluene.

3. The method of claim 1 wherein said apolar solvent is benzene.

4. The method of claim 1 wherein said catalyst comprises (i) a transition metal cation having two main oxidative states, (ii) an aromatic heterocycle

236
236

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-021298
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	11

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2003/028221
Fecha de Presentación Internal. 09 de septiembre de 2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 68 a 159 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 160 a 189 como se radicó inicialmente
Folios 221 a 228 modificadas

Prioridad: Folios: 01
09 de septiembre de 2002, US, 60/409,251

2. Análisis de la Prioridad

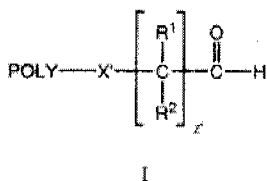
La fecha de prioridad del 09 de septiembre de 2002 y su correspondiente documento, corresponden con la materia solicitada de protección.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Alcanales poliméricos solubles en agua

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener polímeros alcanales más estables, solubles en agua y con mayor pureza

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, proporciona polímeros según fórmula general I.



IPC: C08G 65/329, A61K 31/075, A61K 31/11

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se sugiere restringir el polímero de fórmula I de la reivindicación 1, a una razonable generalización para aquellos sustituyentes que se encuentran sustentados en la descripción, ya que por ejemplo para el segmento POLY, éste puede ser lineal o ramificado, R¹ y R² puede tener sustituyentes desde alquilo hasta arilo sustituido y z' puede tener un valor entre 1 y 21, y donde al realizar los reemplazos sugeridos se obtienen numerosos polímeros que no evidencian en su estructura química, que todos poseen las mismas características fisicoquímicas, como es su solubilidad en agua.

Se sugiere definir el sustituyente POLY en la reivindicación 1.

El término “aproximadamente”, se encuentra de forma inespecífica e inexacta.

La reivindicación 1 se refiere a un polímero heterobifuncional, sin definir los grupos químicos que hacen parte de dicha característica.

El sustituyente arilo y arilo sustituido se encuentra de forma general y amplia en la reivindicación 1, se sugiere restringirlo a los que se encuentran sustentados en la descripción.

El solicitante en la reivindicación 31 se refiere a los acetales e incluye los dioxolanos, los cuales no hacen parte de este grupo químico (Ver capítulo reivindicatorio original)

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 09 de septiembre de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/09/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Advanced Drug Delivery Reviews, 54 (2002) 459-176	Chemistry for peptide and protein PEGylation	17/06/2002
D2	WO 00/24697	Method for preparation of polyethylene glycol aldehyde derivatives	04/05/2000

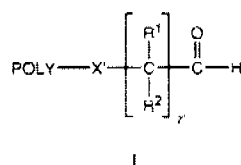
D1 enseña las propiedades del PEG como polímero, su química y sus métodos de obtención.

D2 enseña derivados de polietilenglicol aldehídos y sus métodos de preparación.

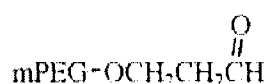
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un polímero soluble en agua que tiene la estructura:



El Estado de la Técnica más cercano es **D1**, que da a conocer polímeros de PEG-aldehído de fórmula (Ver página 465, Figura 4):

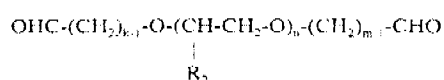


Los polímeros objeto de esta solicitud (Ver reivindicación 1, (b)), se diferencian de los divulgados en **D1**, en que los sustituyentes R^1 y R^2 son alquilo, alquilo sustituido entre otros y que z' es mayor o igual a 3.

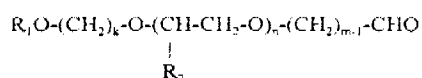
El hecho de incluir estas diferentes sustituciones en los polímeros que se daban a conocer en **D1**, causa que los polímeros sean solubles en agua, tengan mayor estabilidad y alta pureza (Ver Folio 69)

El Problema Técnico Objetivo era obtener polímeros alcanales más estables, solubles en agua y con mayor pureza.

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante polímeros PEG-dialdehídos y sus homólogos (Ver página 17, reivindicación 1; página 3, línea 29-30), donde la cadena alquílica puede estar entre 2 y 12 (Ver página 17, línea 13) y los cuales son estables en agua (Ver página 4, línea 1).



or



La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener polímeros alcanales más estables, solubles en agua y con mayor pureza, incluiría el aumento de la cadena alquílica que se revela en **D2**, dentro de las compuestos que se enseñan en **D1**, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2 -31, no mencionan alguna característica que haga inventivos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Advanced Drug Delivery Reviews, 54 (2002) 459-176	1-31	Nivel Inventivo
D2	WO 00/24697	1-31	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 03913	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-021298
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	01

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

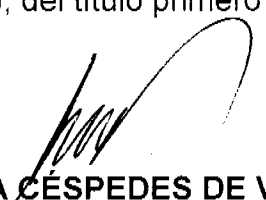
1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- Topchiyeva I N: "Synthesis of biologically active polyethylene glycol derivatives. A review". Polymer Science USSR; pergamon Press Ltd, Oxford, Vol 32, No 5, 1990, páginas 833-851 y páginas 838-839

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 03913

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070