



No. 13-301132- -00014-0000

Fecha: 2015-07-08 15:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 21

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-4056

raf

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **13-301.132**

Solicitud de patente a nombre de **OPKO BIOLOGICS, LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mi favor por la apoderada principal y que se acompaña en el presente escrito, de la sociedad **OPKO BIOLOGICS, LTD.**, solicitante de la patente de la referencia, domiciliada en Nes Ziona, Israel, en respuesta al oficio No. 2041 notificado por fijación en lista el 3 de marzo de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, para cuya respuesta fue necesario solicitar un plazo de 30 días hábiles, me permito manifestar ahora lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo pliego reivindicatorio el cual comprende un total de 17 reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones, en un esfuerzo por acelerar el trámite:

- Se eliminaron las reivindicaciones 7 a 21;
- La nueva reivindicación 1, reclama un compuesto de fórmula (X)_n-Y, en donde Y es un péptido de oxintomodulina, la cual corresponde a una combinación de la materia reportada en las anteriores reivindicaciones 1 a 3 y en los párrafos [075] y [076-078] del capítulo descriptivo de la presente solicitud;
- La nueva reivindicación 2, se encuentra debidamente soportada en el párrafo [078] del capítulo descriptivo de la presente solicitud;
- Las nuevas reivindicaciones 3 y 4, se encuentran debidamente soportadas

1/21

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

en los párrafos [040] y [070] del capítulo descriptivo de la presente solicitud;

- La nueva reivindicación 5, se encuentra debidamente soportada en el párrafo [040] del capítulo descriptivo de la presente solicitud;

- La nueva reivindicación 6, se encuentra debidamente soportada en la materia reportada por la anterior reivindicación 5, en los párrafos [070], [0198] y [0199] y en los ejemplos del capítulo descriptivo de la presente solicitud;

- Las nuevas reivindicaciones 7, 8, 10, 11, 13, 14 y 15 se encuentran debidamente soportadas en la sección de materiales y métodos, que comprende los párrafos [0189-201] del capítulo descriptivo de la presente solicitud;

- La nueva reivindicación 9, se encuentra debidamente soportada en la sección de materiales y métodos del capítulo descriptivo de la presente solicitud, que comprende los párrafos [0189-201] y en el párrafo [040];

- Las nuevas reivindicaciones 12 y 16, se encuentran debidamente soportadas en la reivindicación anterior 2 y en los párrafos [035], [036], [040], [044], [047], [055], [069], [075] y [082] y adicionalmente en la sección de materiales y métodos, párrafos [0189-201] del capítulo descriptivo de la presente solicitud; y

- La nueva reivindicación 17, se ve soportada en la reivindicación anterior 6 y en los párrafos [83-88], [123], [127], [128], [130-132], [149-150], [162], [164] y [174-175] del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Como se puede apreciar, el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo de la misma, por ende, no incurre en ningún instante en ampliación de materia y en consecuencia, debe ser aceptado por este Despacho.

2. Claridad

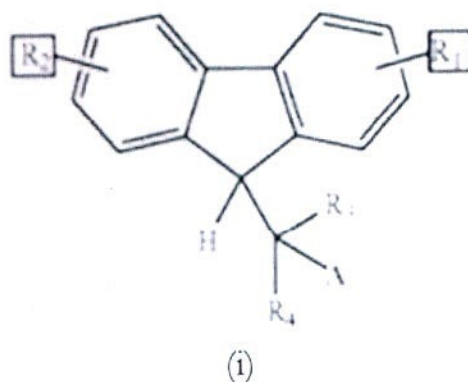
El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

2.1 Su Despacho ha objetado a las reivindicaciones 1 y 6, por el hecho de no definir a la composición en términos de sus ingredientes activos, por su denominación común internacional, o por la secuencia de amino ácidos, o por sus excipientes. Por otro lado el Examinador también indica que en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, no existe soporte para la composición farmacéutica reclamada. En dicho respecto informamos primero que todo, que la nueva reivindicación 1, ahora reclama un compuesto de fórmula (X)_n-Y, en donde Y es un péptido de oxintomodulina, que a su vez consiste de una secuencia de amino ácidos establecida en SEQ ID NO: 1 y X, es un radical de fórmula (i):



En donde el ingrediente activo es el péptido de oxintomodulina, definido por la secuencia de amino ácidos SEQ ID NO: 1, por tanto se considera que el compuesto reclamado ahora, se encuentra definido de acuerdo con lo exigido por nuestra legislación, razón por la que se considera que con esta modificación, se ha superado la objeción planteada en este respecto.

En referencia a la falta de soporte de la composición farmacéutica, nos encontramos en completo desacuerdo, dado que en los párrafos [083] a [088] del capítulo descriptivo de la presente solicitud, se hace mención a una composición que comprende PEG-Fmoc-OXM y PEG-FMS-OXM, para la prevención de hiperglicemia, mejorar el control glicémico, en el tratamiento de la diabetes mellitus, entre otras aplicaciones. Así mismo, en el párrafo [0123] se indica “la actividad de enlace in-vitro es determinada mediante la medida de la habilidad del agonista receptor GLP-1/Glucagon dual pegilado inverso, recombinante y/o nativo, tal y como acá se

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

describe o en composiciones farmacéuticas que lo comprendan” e igualmente, en los párrafos [0127], al señalar específicamente “*en una realización preferida, el OXM pegilado inverso de la presente invención, puede encontrarse como un componente de una composición farmacéutica, en donde se mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable*” y en los párrafos [0128], [0130-132], [0149-150], [0162], [0164] y en los párrafos [0174-175]. De esta manera se demuestra, que la composición farmacéutica reclamada en esta oportunidad, en efecto sí está debidamente soportada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

2.2 Su Despacho ha objetado a las reivindicaciones 2, 4 y 5, por definir a la composición en términos de las características estructurales de los ingredientes, ante lo cual se informa que las nuevas reivindicaciones 2 a 5, hacen referencia al compuesto reclamado en la reivindicación 1 y por consiguiente, dejan de reclamar dichas características estructurales a las que el señor Examinador hacía referencia, por ende, estas nuevas reivindicaciones superan la objeción planteada.

2.3 En lo que concierne con la objeción hecha a las reivindicaciones 7 a 21, se recuerda que la materia que éstas reportaban, ya no hacen parte del alcance del actual pliego reivindicatorio, por ende, se hace caso omiso a dichas objeciones.

De esta manera, se considera que se ha respondido a cada una de las objeciones planteadas por falta de claridad, razón por la cual se entiende, que las nuevas reivindicaciones 1 a 17, cumplen a cabalidad con este requisito.

3. Observaciones con respecto a la falta de Unidad de Invención

De acuerdo al artículo 25 de la Dec. 486, se determina:

Artículo 25.- La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.

El señor Examinador ha determinado que la presente invención comprende tres grupos inventivos diferentes, siendo estos: una composición farmacéutica, un conjugado y un método para extender la semivida biológica de la oxintomodulina. En dicho respecto informamos que en referencia al método arriba mencionado, éste ha sido eliminado del alcance del actual pliego reivindicatorio, al eliminar las reivindicaciones 7 a 21. Por otro lado recordamos

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

que la nueva reivindicación 1, reclama un compuesto y la nueva reivindicación 17, reclama una composición que comprende dicho compuesto, por ende sí existe unidad de invención entre dichas reivindicaciones, por tanto, el nuevo pliego reivindicatorio de esta solicitud, cumple a cabalidad con este requisito.

4. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que las reivindicaciones 1 y 7, y sus dependientes, carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D1**: US20060171920 y **D2**: US20100144617 y la reivindicación 3, en vista de la combinación de las enseñanzas de **D1** y **D3**: US20090298757. En dicho respecto, se presentan a continuación los siguientes argumentos:

En primera medida se desea resaltar que el problema técnico objetivo que pretende resolver la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 a 17, es “*suministrar un compuesto agonista receptor GLP-1/glucagon dual PEGilado inverso de una oxintomodulina nativa que aún está activa*”, ante lo cual mi representada afirma que ni D1 ni D2, por sí solos o en combinación, hacen mención alguna.

Lo anterior, en vista de que D1 describe un fármaco de liberación, particularmente péptidos y proteínas de bajo a medio peso molecular, mediante portadores naturales o sintéticos, en donde dichos péptidos y proteínas particulares pueden ser “insulina, un interferón tal y como lo es IFN- α 2, un

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

agonista PYY, como el péptido PYY₃₋₃₆, un exendín como el exendín-3 y un exendín-4 y exedines análogos y agonistas, péptido natriurético atrial (ANP), hormona humana del crecimiento (hGH), eritropoietín, TNF- α , calcitonín, hormona de liberación de gonadotropín (GnRH) o un análogo del mismo, como lo es un leuprolido y D-Lys6-GnRH, hirudin, glucagón y un fragmento de anticuerpo monoclonal, como por ejemplo lo es, un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TNF- α ", ver párrafos [0057] y [0130] de D1.

De esta manera se puede formar que D1 falla en mencionar o sugerir el uso de la oxintomodulina, o de cualquier agonista receptor GLP-1/Glucagón dual.

D2 por su parte, no consigue complementar dicha falencia a partir de sus enseñanzas, las cuales consisten en divulgar "*derivados de OXM modificados*", en donde dichos derivados "no exhiben actividad agonista receptora de glucagón" (ver párrafo [071], D2), contrario a lo que se propone en la presente solicitud, en donde **debe haber una actividad agonista del receptor GLP-1/glucagón dual**. Más adelante, se tiene que en el ejemplo 3 de D2 se describe en detalle, modificar aminoácidos internos de OXM, mediante mutación específica por sitio, como sitios para conjugación con PEG, en donde la Figura 14 de D2, muestra que al alcanzar una actividad nula del agonista receptor glucagón, el **PEG estaba enlazado a un aminoácido mutado interno**.

Igualmente, D2 describe el uso de péptidos OXM modificados, en donde la secuencia de aminoácidos ha sido mutada para afectar su actividad. Es así como se divulga "*la incorporación de sustituciones de residuos de aminoácidos para volver a los péptidos resistentes a la división de DP-IV*", (ver párrafo [071], D2). Al describir la estructura de los derivados de OXM modificados y de todas las posibles sustituciones de aminoácidos, se recita "*la presente invención se relaciona con **nuevos derivados polipéptidos de OXM modificados estabilizados de fórmula: HxX1X2GTFTSDYX3X4YLDX5X6X6AX7X8FVX7WLX9X10X11KRNRNNX12X13X14..***" (ver párrafo [073]-[0120], D2). Adicionalmente menciona, "*en comparación con el OXM silvestre, los derivados de OXM de la presente invención contienen múltiples sustituciones de aminoácidos*" (párrafo [0120], D2), lo cual es completamente lo contrario a una oxintomodulina, que presenta una secuencia de aminoácidos que se establece en SEQ ID NO: 1, la cual corresponde a una secuencia de oxintomodulina humana nativa.

Por otro lado, también se percibió que D2 falla en mencionar o sugerir una

porción de Fmoc o de FMS, como componente de un compuesto (PEG-FMS-)n-OXM o de un compuesto (PEG-Fmoc-)n-OXM, como sí se reporta en la presente solicitud de patente.

En este sentido se tiene que un compuesto (PEG-FMS-)n-OXM o de un compuesto (PEG-Fmoc-)n-OXM de la presente invención, suministra un conjugado que comprende un **agonista receptor GLP-1/glucagón dual de larga actividad** y métodos para proporcionar el mismo (ver párrafo [031], del capítulo descriptivo de la presente solicitud). Es así como mi mandante afirma que la presente invención consiste básicamente en un **agonista receptor GLP-1/glucagón dual de larga actividad**, que está enlazado a un PEG, mediante un conector inverso, tal y como es, y no se ve limitado a, Fmoc y FMS (ve párrafo [037]). Más adelante en el párrafo [0186] se menciona *“se puede apreciar que el agonista receptor GLP-1/glucagón dual de larga actividad que se reclama en la presente invención, se puede proporcionar al individuo, con agentes activos adicionales para alcanzar un efecto terapéutico mejorado, comparado con el tratamiento de cada agente por separado”*.

De esta manera se afirma que D2, igualmente falla en mencionar que el compuesto de oxintomodulina PEGilado-inverso de la solicitud, en donde la oxintomodulina consiste de una secuencia de aminoácidos, establecida en SEQ ID NO: 1. Nuevamente en este sentido se aclara que D2, tiene como objetivo proporcionar derivados de OXM modificados y enseña contra de la presencia de conjugados que presenten una actividad de un agonista receptor de GLP-1/glucagón dual (ver párrafo [071], D2)

De este modo se resalta que contrario a las afirmaciones del señor Examinador, D2 no consigue subsanar las fallas en las que recae el documento D1 y por consiguiente, no es posible que la combinación de las enseñanzas de dichos documentos, afecten el nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 1 a 17.

Ahora, en lo que concierne con la otra objeción hecha del señor Examinador, basada en el hecho de que la presente invención carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente, mi representada manifiesta su completo desacuerdo, dado que tanto en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, como en los ejemplos que se exponen en el mismo, se divulga y se demuestra que los conjugados (PEG-FMS-)n OXM y (PEG-Fmoc-)n-OXM, sí presentan efectos

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

inesperados y propiedades mejoradas, las cuales NO son resultado de una secuencia de amino ácidos mutada de la oxintomodulina, tal y como se evidencia a continuación:

“En otra realización, suministrar un método para mejorar AUC, C_{max}, t_{1/2}, actividad biológica de OXM, o cualquier combinación del mismo, consiste en la etapa de conjugar un polímero polietilenglicol (polímero PEG) al amino terminal de OXM libre mediante (Fmoc) o (FMS)”, (párrafo [045], capítulo descriptivo de la presente solicitud)

“En una realización, variantes OXM pegiladas, que acá se suministraron, redujeron inexplicablemente la glucosa junto con altos niveles de insulina, seguido de la administración de una dosis única de PEG-OXM variante. En otra realización, los variantes OXM pegilados suministrados en esta invención, incrementaron la sensibilidad en el sujeto por la insulina” (ver ejemplo 6 y párrafo [0143]);

“OXM PEGiladas inversamente, demostraron propiedades de actividad de larga duración superiores, con una inyección por semana en humanos. OXM PEGiladas inversamente, redujeron el peso del cuerpo, mediante una reducción específica de grasas. OXM PEGiladas inversamente, mejoraron los perfiles lipídicos y glicémicos. Se espera que OXM PEGiladas inversamente, proporcionen una terapia de larga duración para la obesidad y diabetes tipo-II en pacientes, mediante efectos impresionantes en la actividad glicémica y la pérdida de peso” (ver párrafo [0241]);

“Los compuestos PEG-OXM que acá se suministran, inducen significativamente la reducción en el nivel de glucosa, sin incrementar el nivel de insulina. En otra realización, los compuestos PEG-OXM reducen inexplicablemente los niveles de glucosa junto con la reducción de los niveles de insulina, seguido de la administración de una dosis única de los compuestos PEG-OXM”. Por lo tanto, en otra realización, la presente invención proporciona un método para incrementar la sensibilidad de insulina en un sujeto, el cual comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de la composición que comprende un agonista receptor GLP-1/glucagón dual conjugado a un polímero polietilenglicol (polímero PEG). En otra realización, la presente invención inexplicablemente muestra un incremento marcado por la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

sensibilidad a la insulina, seguido de un tratamiento agudo en un sujeto, con una composición de un agonista receptor GLP-1/glucagón. (ver ejemplo 7 y párrafo [0065]);

“los resultados obtenidos de estos dos experimentos independientes en ratones DIO, revelan que los compuestos PEG-OXM inducen significativamente la reducción de los niveles de glucosa, sin incrementar el nivel de insulina, tal y como se observó con la administración seguida de Liraglutida y tal y como se esperaba, con los datos previos que ya mostraba el péptido OXM nativo. Esta reducción inesperada del nivel de glucosa, junto con la reducción de los niveles de insulina, indica que una única dosis de PEG-OXM, incrementan la sensibilidad de los animales a la insulina, seguido de una exposición aguda y no de un tratamiento crónico” (ver párrafo [0247])

Por último ver también ejemplo 5.

De este modo, los solicitantes de la presente solicitud afirman que en definitiva, la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, no proporcionan guía alguna para llegar a derivar de manera obvia, la materia que se reclama en la reivindicación 1 de la presente solicitud, ya que teniendo en cuenta que D2 no enseña la posibilidad de utilizar oxintomodulina presentando una actividad de un agonista receptor GLP-1/glucagón dual y por otro lado, teniendo en cuenta que D1 falla en mencionar un agonista receptor GLP-1/glucagón dual, una persona del oficio versada en la materia, no concebiría la adición de Fmoc o FMS para prolongar la vida media del fármaco. Bajo otro panorama, en la que dicha combinación sí se le ocurriera al experto en el área y no a partir de las enseñanzas de D1 y de D2, tampoco encontraría una probabilidad de éxito para mantener la actividad biológica de dicho conjugado.

En cuanto a resultados sorprendentes, mi mandante resalta los siguientes párrafos:

“En otra realización, sorprendentemente, la construcción de (PEG-FMS)_n-OXM o (PEG-Fmoc)_n-OXM, no conduce a un conjugado inactivo, en otra realización, la construcción de (PEG-FMS)_n-OXM o (PEG-Fmoc)_n-OXM, no vuelve al OXM inactivo” (ver párrafo [082]);

“Sorprendentemente, la administración de pegilados no-reversibles en inducción de

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

tolerancia a la glucosa, sugieren que el OXM pegilado es farmacológicamente activo in-vivo” (ver ejemplo 4).

En conclusión, la presente invención que consiste en suministrar un conjugado agonista receptor GLP-1/glucagón dual, como por ejemplo lo es un conjugado de oxintomodulina, retiene sorprendente e inexplicablemente, la actividad co-agonista de la oxintomodulina (un agonista receptor GLP-1/glucagón dual) y presenta una vida media prolongada.

Ahora en referencia a la falta de nivel inventivo de la reivindicación 3, con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, mi mandante manifiesta su completo desacuerdo con respecto a esta afirmación, en vista de los siguientes puntos a tener en cuenta:

En primera instancia, se le recuerda al señor Examinador que la materia reportada en la reivindicación 3, ahora se encuentra incorporada en la nueva reivindicación 1 del actual pliego reivindicatorio. De este modo se tiene que, el análisis y la conclusión hecha sobre las enseñanzas del documento D1, que ya fueron argumentadas previamente, aplican para este caso por obvias razones.

En lo que concierne con el documento D3, se tiene que este describe “*los compuestos de la invención son nuevos péptidos análogos de oxintomodulina (OXM), en donde uno o más aminoácidos de la secuencia de OXM, han sido cambiados. Cambiar los aminoácidos 15-24 de OXM, ya sea por los aminoácidos 968-977 del péptido α -latrotoxin (y varios de los mismos) o por los aminoácidos 15-24 del exedín-4 (y varios de los mismos), o combinaciones de secuencias de estas fuentes y/o, cambiar los aminoácidos 27-33 de OXM por los aminoácidos 27-33 de exedín-4, y/o, adicionar los aminoácidos al terminal-c del péptido.*” (ver resumen y párrafo [011], D3). Pese a lo anterior, se tiene que este documento falla en mencionar o sugerir el uso de una oxintomodulina nativa (ver párrafo [081], ejemplo 5-párrf. [0238] y el ejemplo 43-párraf. [0360]), así como también falla en divulgar los Fmoc o FMS.

Sin embargo, se tiene que el señor Examinador indica que “*una persona del oficio versada en la materia, incluiría de manera obvia, la oxintomodulina de SEQ ID NO: 46 de D3, en la composición divulgada en D1*”, ante lo cual se desea aclarar, que al tener en cuenta que según lo divulgado por D3, “*los análogos de oxintomodulina tienen propiedades más efectivas*”, una persona del oficio versada en la materia, con el ánimo de combinar la materia divulgada en D1 con la oxintomodulina de D3, no

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

se vería motivada en lo absoluto, en utilizar una oxintomodulina nativa, pero sí escogería una oxintomodulina análoga que presentara propiedades más afectivas, por tanto se concluye que, al combinar las enseñanzas de D1 y D3, no se llegaría de ninguna manera, al compuesto que se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 17.

Por otro lado se desea resaltar que la actividad que sea “obvia de tratar”, es únicamente ejecutada, cuando los resultados son predecibles, sin embargo, los resultados de la conjugación química y la retención de la actividad de la materia reclamada en la presente solicitud, son completamente impredecibles, tal y como se señala en el párrafo [082]:

“en otra realización, sorprendentemente, la construcción de (PEG-FMS)n-OXM o (PEG-Fmoc)n-OXM, no vuelve este conjugado inactivo. En otra realización, sorprendentemente, la construcción de (PEG-FMS)n-OXM o (PEG-Fmoc)n-OXM, no vuelve al OXM inactivo”, (ver párrafo [082]); y

“Sorprendentemente, la administración de un pegilado no-reversible, resulta en una inducción de tolerancia a la glucosa, sugiriendo que el OXM pegilado es farmacológicamente activo in-vivo” (ver ejemplo 4).

Ante lo cual, una persona del oficio versada en la materia, apreciaría que el resultado de combinar las enseñanzas de D1 y D3, no resulta en lo absoluto, predecible.

De esta manera se concluye, que los documentos D1 y D3, no afectan el nivel inventivo de la materia reportada en la reivindicación 3, ahora la reivindicación 1.

Por último y en lo que respecta a la falta de nivel inventivo de la reivindicación 7 y sus dependientes, en vista de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, se le recuerda a este Despacho, que la materia que allí se reportaba, ya no hace parte del alcance de la presente invención, por ende, dicha afectación se da por superada.

Es así, como se le solicita amablemente a este Despacho, tener en consideración el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad, así como también los argumentos que se exponen en la misma, con el fin de reconocer y confirmar por sí mismo, el cumplimiento de todos los requisitos de

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

patentabilidad exigidos por esta legislación y en consecuencia, proceder con la concesión de esta solicitud de patente.

5. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

T.P 141563 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

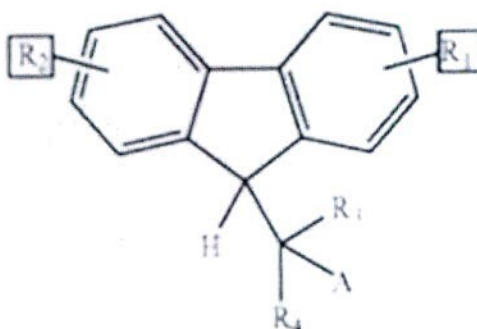
ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula $(X)_n\text{-Y}$, en donde Y es un péptido de oxintomodulina que consiste de una secuencia de aminoácidos establecida en SQE ID NO: 1 o un análogo del mismo, en donde X es un radical de fórmula (i):



10

(i)

En donde R_1 es un radical que contiene una porción de un polímero polietilenglicol (PEG); en donde R_2 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y $-\text{SO}_3\text{H}$; en donde R_3 y R_4 cada uno es un hidrógeno; en donde A es un enlace covalente cuando el radical está enlazado a un grupo carboxil, fosfato o mercapto del fármaco Y, o A es (OCO) cuando el radical está enlazado a un grupo amino o hidroxil del fármaco Y; y en donde n es un entero de al menos uno.

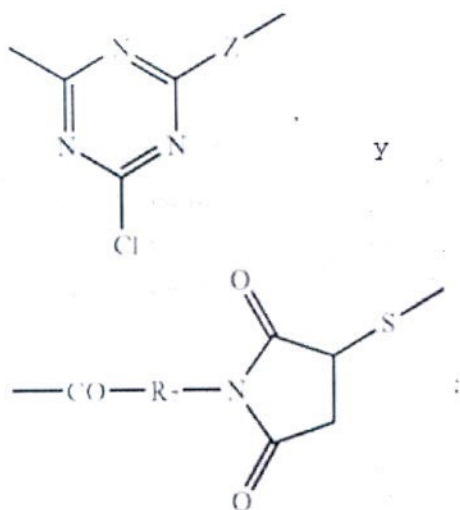
15

20

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un radical de fórmula (i), R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno y A es (OCO) o X es un radical de fórmula (i), en donde R_2 es $-\text{SO}_3\text{H}$ en la posición 2 del anillo, R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno y A es (OCO).

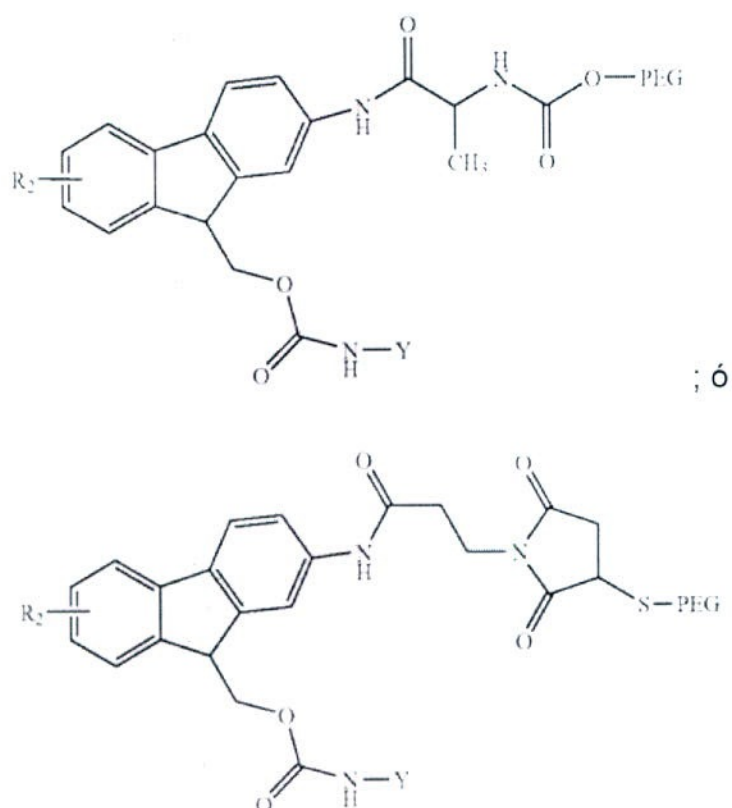
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1 es un radical de fórmula $-R_5-R_6-PEG$, en donde R_5 es seleccionado del grupo que consiste de $-NH-$, $-S-$, $-CO-$, $-COO-$, $-CH_2-$, $-SO_2-$, SO_3- , $-PO_2$ y $-PO_3-$; y R_6 es un enlace o un radical, mediante el cual la porción de PEG está unida de manera covalente al R_5 .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_5 es $-NH-$ y R_6 es seleccionado del grupo que consiste de $-CO-$, $-COO-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $CO-NH-$, $-CS-NH-$, $-CO-CH_2-NH-CO-$, $-CO-CH(CH_3)-NH-CO-$, $CO-CH_2-NH-CO-$ NH,



En donde Z es O, S o NH; y en donde R_7 es seleccionado del grupo que consiste de un alquileo lineal o ramificado C_1-C_{18} , fenileno, un radical oxialquileo que tiene 3-18 átomos de carbono en el esqueleto, un residuo de un péptido que contiene de 2-10 residuos de aminoácidos, y un residuo de un sacárido que contiene de 1-10 residuos monosacáridos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de fórmula $(X)_n-Y$ es:

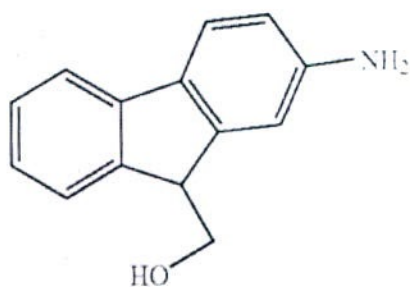


En donde R_2 es H o $-\text{SO}_3\text{H}$ en la posición 2 del anillo, y NH-Y es oxintomodulina y, cuando R_2 es H, dicho compuesto es un conjugado PEG-Fmoc-Y o, cuando R_2 es $-\text{SO}_3$ en la posición 2 del anillo, dicho compuesto es un conjugado PEG-FMS-Y.

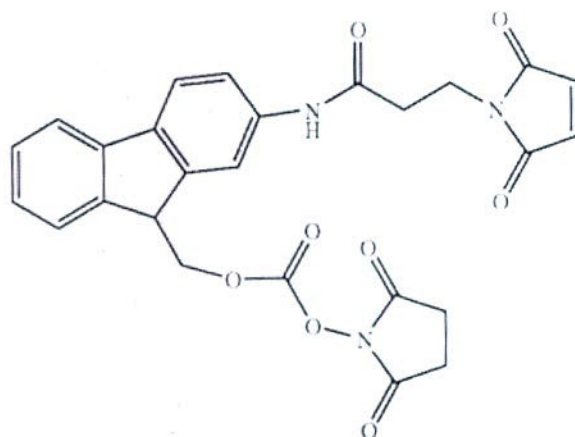
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho polímero PEG es PEG40ramificadoPEG y n es de 1 a 3.

7. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



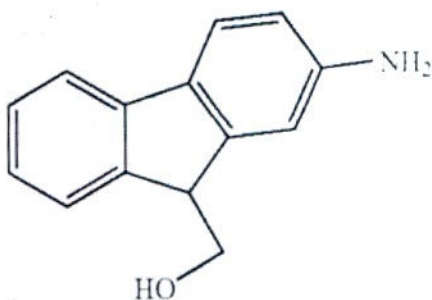
con el ácido 3-maleimidaopropiónico y N-hidroxisuccinimida, formando un compuesto intermedio de fórmula:



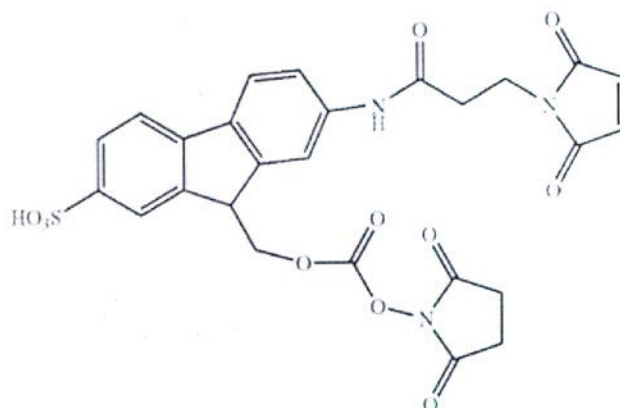
5. en donde dicho intermediario reacciona con oxintomodulina y PEG-SH para formar PEG-Fmoc-OXM.

8. Un proceso para prepara el compuesto de la reivindicación 1 que
10 comprende:

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



Con el ácido 3-maleimidaopropiónico y N-hidroxisuccinimida, formando un intermediario, en donde dicho intermediario reacciona con un agente sulfatante, para formar un compuesto intermediario de fórmula:

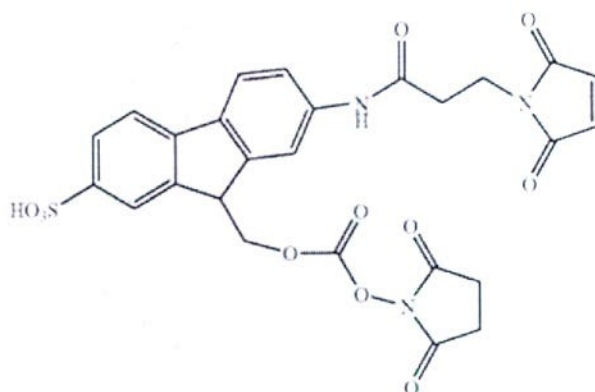


5

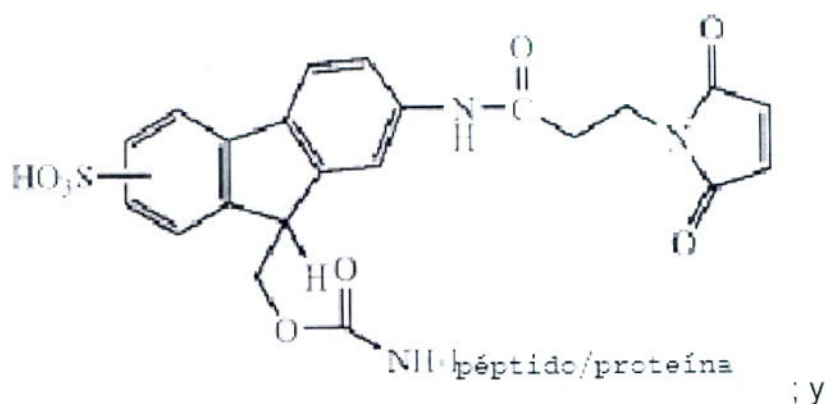
En donde dicho compuesto reacciona con oxintomodulina y PEG-SH para formar un PEG-FMS-OXM.

- 10 9. El compuesto de fórmula 1, es producido mediante un proceso que comprende las etapas de:

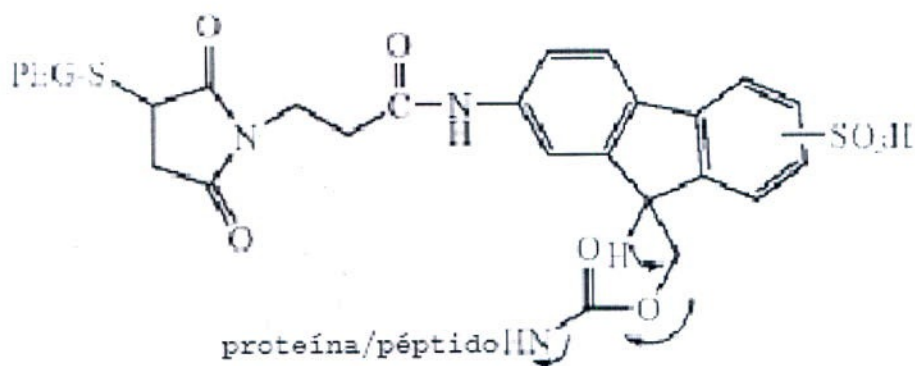
(a) hacer reaccionar MAL-FMS-NHS



Con un grupo amino de un péptido/proteína para formar:



(b) hacer reaccionar el conjugado resultante con PEG-SH para formar el conjugado EPG-S-MAL-FMS-NH-Péptido/proteína



5

En donde el NH-péptido/proteína es oxintomodulín.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el proceso ocurre en dos etapas: la etapa (a) y después la etapa (b).

10

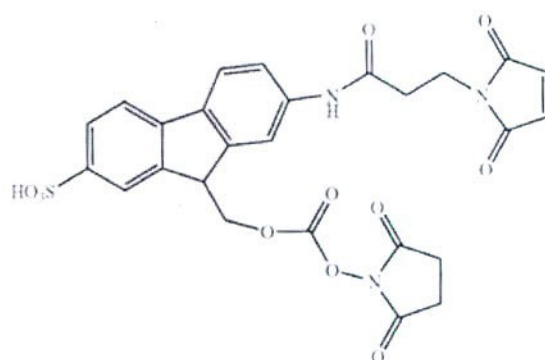
11. El proceso de la reivindicación 9, en donde el proceso ocurre en una sola etapa.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la oxintomodulina reacciona mediante un grupo amino terminal.

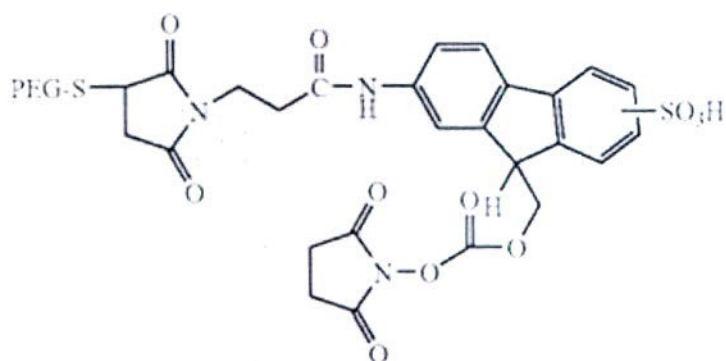
15

13. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar MAL-FMS-NHS

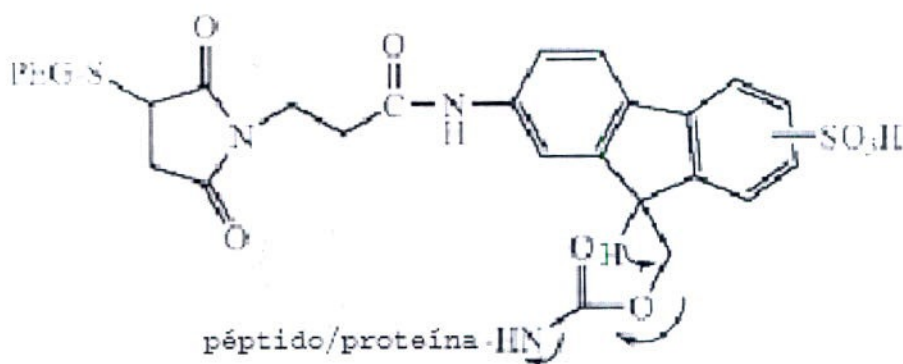


5 Con PEG-SH para formar



; y

(b) hacer reaccionar el conjugado resultante con un grupo amino de un péptido/proteína para formar el conjugado EPG-S-MAL-FMA-NH-péptido/proteína



En donde NH-péptido/proteína es oxintomodulina.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el proceso ocurre en dos etapas, etapa (a) y después la etapa (b).

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al hacer
5 reaccionar MAL-FMS-NHS, oxintomodulina y PEG-SH, ocurre en una sola etapa.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la oxintomodulina reacciona mediante un grupo amino terminal.

10

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.