



No. 13-301132- -00011-0000

Fecha: 2014-12-30 15:46:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-4056

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **13-301.132**
Solicitud de patente a nombre de **OPKO BIOLOGICS, LTD.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad OPKO BIOLOGICS, LTD., domiciliada en Nes Ziona, Israel, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12615 notificado por fijación en lista el 7 de octubre de 2014 mediante el cual se nos comunica que la oposición presentada por PROCAPS S.A. reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación, me permito manifestar:

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 nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 21 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 12 a 16 y 27 a 39 con el fin de eliminar materia objeto no patentable según la legislación colombiana de patentes.

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio y se proporcionan en aras de ajustar el capítulo reivindicatorio a las normas de patentabilidad en Colombia.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado. Sin embargo, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio originalmente presentado, se adjunta la correspondiente tasa de modificación.

2. PRETENSIONES DE LA OPOSICIÓN Y COMENTARIOS DEL SOLICITANTE

Nos oponemos a la pretensión del escrito de oposición por cuanto, la invención presentada por el solicitante es una invención patentable a la luz de la Decisión 486 y cumple con los requisitos de unidad de invención, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

Como primera medida, respetuosamente nos permitimos decir ante ese Despacho que consideramos que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición que nos ocupa, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o bien se encuentre comercializando la composición y el método que constituyen la materia objeto de la presente invención.

A continuación se presentan los argumentos indicados por el opositor junto con los comentarios y argumentos que desvirtúan tales afirmaciones y demuestran que el nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 21 reivindicaciones cumple con todos los requisitos de patentabilidad según las disposiciones incluidas en la Decisión 486/00

2.1 Como primera medida, el opositor indica que las reivindicaciones presentadas se refieren a métodos de tratamiento y a usos de la composición farmacológica reclamada, lo cual corresponde a materia objeto no patentable según las normas de patentabilidad en Colombia. Esto implica además la no aplicabilidad industrial de tales reivindicaciones.

A este respecto, es deseo del solicitante resaltar que las antiguas reivindicaciones 12 a 16 y 27 a 39 fueron eliminadas del presente capítulo reivindicatorio, de tal forma que en el presente pliego de reivindicaciones se solicita protección únicamente para i) una composición que consiste en oxintomodulina, un polímero de polietilenglicol (polímero de PEG) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-fluorenilmetoxycarbonilo (FMS), ii) un método para extender la semivida biológica de oxintomodulina, iii) un método para mejorar el área bajo la curva de oxintomodulina, y iv) un método para reducir la frecuencia de dosificación de oxintomodulina, que no corresponden a materia objeto no patentable en Colombia y pueden ser aplicados según descripción en la industria.

2.2 El opositor indica que la presente solicitud comprende varios grupos de invenciones que no conforman una única unidad inventiva, definidos como:

- Grupo I: reivindicaciones 1 a 6
- Grupo II: reivindicaciones 7 a 11
- Grupo III: reivindicaciones 12 a 16
- Grupo IV: reivindicaciones 17 a 26
- Grupo V: reivindicaciones 27 a 31
- Grupo VI: reivindicaciones 32 a 39

A este respecto, es deseo del solicitante muy respetuosamente manifestar que se encuentra en desacuerdo con la opinión del opositor. Los grupos tienen un concepto común inventivo que consiste en oxintomodulina, el polímero de polietilenglicol y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-fluorenilmetoxycarbonilo (FMS). Las reivindicaciones 1 a 6 describen la composición. Las nuevas reivindicaciones 12 a 16 y 17 a 21 describen un método para mejorar el área bajo la curva de oxintomodulina y el método para reducir la frecuencia de dosificación de oxintomodulina, respectivamente, mediante la producción de especies de la composición descrita en las reivindicaciones 1 a 6 (por ejemplo, mediante conjugación del polímero de PEG con el extremo amino de la oxintomodulina vía Fmoc o FMS. Por su parte, las reivindicaciones 7 a 11 describen un método para extender la semivida biológica de oxintomodulina mediante la

producción de especies de la composición descrita en las reivindicaciones 1 a 6 (es decir, mediante conjugar oxintomodulina, PEG, y Fmoc o FMS en una relación molar de aproximadamente 1:1:0.5 a aproximadamente 1:1:3.5).

El concepto común en todas las reivindicaciones 1 a 21 es inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el estado de la técnica por las razones que se describen en el siguiente numeral.

2.3 El opositor establece que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los documentos US2010144617 (D1) y US20060171920 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“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”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante indicar que difiere de la opinión del opositor al considerar que el documento D1 describe análogos o derivados de oxintomodulina modificados por conjugación de fracciones para mejorar estabilidad y farmacocinética de la oxintomodulina (ver párrafo 5). El documento D1 también describe enlazar PEG directamente a la oxintomodulina de manera irreversible a través de residuos de cisteína en oxintomodulina o sustituidos en la secuencia de oxintomodulina. Dicho documento no menciona o sugiere utilizar un enlazante para enlazar PEG a oxintomodulina.

Adicionalmente, no habría razón lógica para una persona del oficio normalmente versada en la técnica para alterar la oxintomodulina PEGilada descrita en el documento D1, mediante la combinación de esta con la PEGilación reversible utilizando Fmoc o FMS descrita en el documento D2. El documento D1 no describe o menciona la necesidad de una tecnología alternativa en la cual la estabilidad proporcionada por la PEGilación sea únicamente temporal. De hecho, el documento D1 demuestra que la PEGilación permite que la oxintomodulina mantenga su actividad biológica *in vivo*, incluyendo la tolerancia a la glucosa (ver D1, figuras 8 y 10), disminución del peso corporal (ver D1, figuras 3b y 3c), y disminución de ingesta de alimentos (ver D1, figuras 3a). Además, una persona del oficio normalmente versada en la técnica podría presumir que la PEGilación temporal sería inadecuada ya que no maximiza la estabilidad de la oxintomodulina.

El documento D2 describe que la motivación para utilizar PEGilación reversible, y específicamente a través de Fmoc o FMS que son removibles bajo leves condiciones básicas, es superar el problema de pérdida de potencia biológica y farmacocinética en los conjugados de PEG (ver D2, párrafo 15). Por ejemplo, el documento D2 muestra que la PEGilación irreversible suprime casi de manera total la actividad de la exendina-4

modificada (ejemplo 29 – “ $\leq 1\%$ de la actividad de la exendina-4”), proporcionando una motivación para encontrar un método alternativo de la PEGilación con un péptido. De manera similar, el neuropéptido Y PEGilado pierde su efecto biológico de inhibir el consumo de alimentos (ver D2, figura 17) y el “*adjunto covalente de las cadenas de PEG a hGh de manera no reversible... lleva a una pérdida drástica de la potencia biológica de su hormona*” (ejemplo 32).

Sin embargo, el documento D1 indica el mantenimiento de la función biológica de la oxintomodulina después de la PEGilación. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la técnica no hubiera sido motivado a utilizar la técnica de PEGilación reversible descrita en el documento D2 para la oxintomodulina, ya que la oxintomodulina no encaja en los criterios descritos en el documento D2 de pérdida de función biológica después de PEGilación.

Adicional a lo anterior, es deseo del solicitante resaltar los experimentos de control incluidos en el capítulo descriptivo de la presente solicitud que demuestran que la oxintomodulina PEGilada no reversible (PEG-ECMS-OXM) mantuvo su función biológica como se demuestra por su efecto sobre la glucosa en plasma (figuras 4A y 4B) y sobre la inhibición de ingesta de alimentos por hasta 3 días luego de la dosificación (figura 6B).

Adicionalmente, existen numerosos métodos para PEGilación reversible (por ejemplo Greenwald y otros, 1999, 2000; Lee y otros, 2001; Garman y Kalindjian, 1987; Zalipsky y otros, 1999) (ver D2, párrafo 008). De esta forma, incluso si el documento D1 hubiera descrito la necesidad de encontrar una alternativa para la PEGilación directa de oxintomodulina (aunque no lo hace), una persona del oficio no hubiera podido saber cómo seleccionar la solución propuesta por el documento D2 de reversible PEGilación utilizando Fmoc o FMS, en lugar de seleccionar otra de las técnicas de PEGilación reversible descritas en el estado de la técnica. Por lo tanto, la combinación de las referencias citadas por el opositor demuestra un análisis incorrecto de nivel inventivo de tipo retrospectivo o “*hindsight*”.

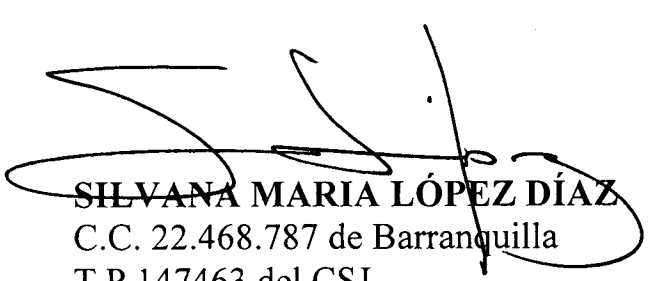
Considerando todos los anteriores argumentos, se demuestra que el documento D1 no proporciona motivación para a) utilizar un enlazante para unir PEG y oxintomodulina; b) utilizar un enlazante reversible entre PEG y oxintomodulina; y c) utilizar específicamente Fmoc o FMS como un enlazante de la unión reversible entre oxintomodulina y PEG, por lo que no hay razón coherente para combinar sus enseñanzas con las descritas en el documento D2.

Así las cosas, es claro que la presente invención como se describe en las nuevas reivindicaciones 1 a 21 cumple a cabalidad con todos los requisitos de patentabilidad, particularmente de unidad de invención, novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial, sobre los argumentos indicados por la sociedad PROCAPS S.A.

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 examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi 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,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

OPKO BIOLOGICS, LTD

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa
Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Número ☐

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
ISRAEL	7 Golda Meir Street, 2nd Floor	Nes Ziona 74140
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>notificaciones@clarkemodet.com.co</u>	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 13-301.132

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

Presentación Solicitud Divisional.

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

Modificación al capítulo Reivindicatorio

Presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 21 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

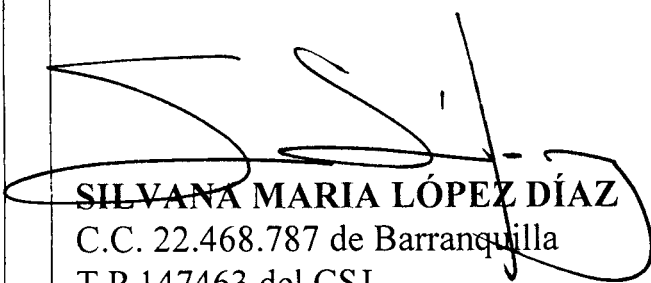
☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 139425

Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2014 - 14:54:49

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	999999999	116905	04/11/2014		21.000.00
CONSIGNACION	999999999	116906	04/11/2014		21.000.00
CONSIGNACION	999999999	116925	04/11/2014		464.000.00
CONSIGNACION	999999999	123727	20/11/2014		106.000.00
CONSIGNACION	999999999	129101	03/12/2014		180.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

128.000.00

128.000.00

\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-301132- -00011-0000

Fecha: 2014-12-30 15:46:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 29 de 2014 - 14:54:50

P - 4056 7

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una composición que consiste en oxintomodulina, un
5 polímero de polietilenglicol (polímero de PEG) y
9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-
fluorenilmetoxycarbonilo (FMS).
2. La composición de la reivindicación 1, donde dicho
10 polímero de PEG está unido al extremo amino o residuo de
lisina de dicha oxintomodulina mediante Fmoc o FMS.
3. La composición de la reivindicación 1, donde dicha
oxintomodulina consiste en la secuencia de aminoácidos
15 establecida en la SEQ ID N°: 1.
4. La composición de la reivindicación 1, donde dicho
polímero de PEG es un polímero de PEG con un resto
sulfhidrilo.
20
5. La composición de la reivindicación 1, donde dicho
polímero de PEG es PEG₃₀, PEG₄₀ o PEG₆₀.
6. Una composición farmacéutica que comprende la
25 composición de la reivindicación 1 y un portador
farmacéuticamente aceptable.

7. Un método para extender la semivida biológica de oxintomodulina, que consiste en el paso de conjugar oxintomodulina, un polímero de polietilenglicol (polímero
5 de PEG) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-fluorenilmetoxycarbonilo (FMS) en una relación molar de alrededor de 1:1:0,5 a alrededor de 1:1:3,5.

8. El método de la reivindicación 7, donde dicha
10 oxintomodulina consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 1.

9. El método de la reivindicación 7, donde dicho polímero de PEG está conjugado con el extremo amino o residuo de
15 lisina de dicha oxintomodulina mediante Fmoc o FMS.

10. El método de la reivindicación 7, donde dicho polímero de PEG es un polímero de PEG con un resto sulfhidrilo.

20 11. El método de la reivindicación 7, donde dicho polímero de PEG es PEG₃₀, PEG₄₀ o PEG₆₀.

12. Un método para mejorar el área bajo la curva (AUC) de oxintomodulina, que consiste en el paso de conjugar un
25 polímero de polietilenglicol (polímero de PEG) con el extremo amino de dicha oxintomodulina mediante

9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-fluorenilmetoxycarbonilo (FMS).

13. El método de la reivindicación 12, donde dicha
5 oxintomodulina consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 1.

14. El método de la reivindicación 12, donde dicho
polímero de PEG está conjugado con el extremo amino o
10 residuo de lisina de dicha oxintomodulina mediante Fmoc o FMS.

15. El método de la reivindicación 12, donde dicho
polímero de PEG es un polímero de PEG con un resto
15 sulfhidrilo.

16. El método de la reivindicación 12, donde dicho
polímero de PEG es PEG₃₀, PEG₄₀ o PEG₆₀.

20 17. Un método para reducir la frecuencia de dosificación de oxintomodulina, que consiste en el paso de conjugar un polímero de polietilenglicol (polímero de PEG) con el extremo amino de dicha oxintomodulina mediante
9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o 2-sulfo-9-
25 fluorenilmetoxycarbonilo (FMS).

18. El método de la reivindicación 17, donde dicha oxintomodulina consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 1.
- 5 19. El método de la reivindicación 17, donde dicho polímero de PEG está conjugado con el extremo amino o residuo de lisina de dicha oxintomodulina mediante Fmoc o FMS.
- 10 20. El método de la reivindicación 17, donde dicho polímero de PEG es un polímero de PEG con un resto sulfhidrilo.
21. El método de la reivindicación 17, donde dicho
15 polímero de PEG es PEG₃₀, PEG₄₀ o PEG₆₀.