

Señor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada *Una Composición que Comprende un Material Polimérico Anfifílico, una Insulina o un Derivado Bioactivo de la misma y una Glucosa Oxidasa (GOx) o una Variante Biológicamente Activa de la misma.*

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 16238 de 2017.

Expediente No. NC2017/0011422

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **North Carolina State University**, doy respuesta al Oficio No. 16238 de 2017, bajo los siguientes términos:

1. Poder.

Adjunto remitimos el poder otorgado por parte de la sociedad **North Carolina State University**, el cual nos faculta para actuar en el trámite de la referencia.

2. Título.

Se solicita respetuosamente a este Despacho tener el siguiente título:

“Una Composición que Comprende un Material Polimérico Anfifílico, una Insulina o un Derivado Bioactivo de la misma y una Glucosa Oxidasa (GOx) o una Variante Biológicamente Activa de la misma”

3. Excepción de Patentabilidad.

El solicitante ha eliminado las Reivindicaciones 11 a 15 del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, esta objeción queda debidamente superada.

4. Reivindicaciones.

- El Examinador objeta algunos de los términos usados en las Reivindicaciones 1, 8 y 10 tales como “material polimérico anfifílico”, “un agente de tratamiento de diabetes”, “un agente oxidante de glucosa”, “una insulina de acción rápida”, “un análogo de insulina de reacción rápida”, “una insulina de acción intermedia” y “una insulina de acción prolongada” por ser poco claros.

Todos estos términos se han eliminado de las reivindicaciones excepto “material polimérico anfifílico” aunque este ha sido definido de manera más específica en las reivindicaciones. Esta objeción se considera por lo tanto superada.

- El Examinador objeta el término “opcionalmente” de las Reivindicaciones 1 y 2.

Este término también se ha eliminado de las reivindicaciones y por tanto la objeción queda superada.

- El Examinador objeta la claridad del preámbulo de las Reivindicaciones 9 y 10 ya que mientras que la invención está dirigida a una composición farmacéutica estas reivindicaciones definen una nanopartícula y una vesícula respectivamente.

Esta objeción se ha superado en el juego de reivindicaciones adjunto cambiando el preámbulo de las Reivindicaciones 9 y 10 que ahora se refiere a una composición.

- El Examinador objeta algunas características técnicas funcionalmente definidas en las Reivindicaciones 1, 4 y 5.

Entendemos que las modificaciones llevadas a cabo en dichas reivindicaciones permiten superar esta objeción.

- El Examinador objeta las reivindicaciones 11, 12 y 15 por estar dirigidas a un campo técnico diferente.

Estas reivindicaciones han sido eliminadas del juego de reivindicaciones. Por lo tanto, esta objeción queda superada.

5. Unidad de Invención:

El Examinador manifiesta que el capítulo reivindicatorio propuesto contiene dos grupos de invenciones:

Grupo 1: una composición que comprende un polímero anfifílico, insulina como principio activo y un agente oxidante de la glucosa (reivindicaciones 1 a 10)

Grupo 2: Un sistema para administrar insulina que comprende una matriz de microagujas (reivindicaciones 11, 12 and 15).

Dado que las Reivindicaciones 11-15 se han eliminado del juego de reivindicaciones, la objeción de unidad no aplicará más.

Los cambios se realizan basados en el contenido de la descripción, por lo que no se genera ampliación de materia alguna y con ellos se ha conseguido una definición de las reivindicaciones de forma clara y concisa.

En base a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, solicito respetuosamente a esta Dirección continuar con el trámite de registro de la patente de invención de la referencia.

Esperamos haber dado respuesta en su conformidad al presente requerimiento.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned Kultharan Chohan

by the rights that I (we) represent and acting as Legal Representative(s) of **NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY**, an organization existing under the laws of **USA** and in present execution of its (social) objective, domiciled at **1021 Main Campus Drive, 2nd Floor, Raleigh, NC 27606, US**, do hereby grant **POWER OF ATTORNEY** to Mr. Juan Carlos Cuesta Quintero and/or Mrs. Diana Romero Calvo, members of Cuesta & Asociados Ltda., residing in Bogotá, Colombia, and identified with CC 79.339.809 and CC 52.250.482 and with professional card 43.273 CSJ and 121.002 CSJ, respectively, to act on behalf of grantor before any entity, authority and/or person, specially before those Administrative, Contentious-Administrative, Judicial and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1.- To file, obtain and/or register any of the type of Intellectual and Industrial Property right, such as: Patents of Inventions and Model Utility Patents; Industrial Designs, Trademarks, Slogans, Trade Names and emblems or ensigns, and Appellations of Origin; copyrights in any of their presentations (display); sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses, domain names applications, non use actions, among others.
- 2.- To bring actions of opposition, observances, infringement or refutation, reconsideration, complaints, appeals or legal recourses, cancellation, nullity and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, as well as to intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal, or Contentious-Administrative Trials; in actions or lawsuits or litigation's that grantor initiates or are initiated against him.
- 3.- In order that this mandate is sufficient enough for all the matters referenced above, I (we) do hereby expressly grant full and ample **POWER OF ATTORNEY** to exercise the special rights established under Art. 70 of the Civil Procedure Code, this is: to conciliate, settle, submit to arbitration, waive legal proceedings, defer the harmonious testimony or decisive oath, absolve or acquit positions; and to receive the object related to the litigation or to take possession of the said object. Attorneys may execute any other act that requires a special clause; for any and/or all the provisions mentioned in these instruments.
- 4.- To exercise Judicial Proxy and to ratify or not the officious agency. Attorneys may also grant power of attorney over the same to act in and out of the Colombian territory.

PODER ESPECIAL

Yo (nosotros), _____, abajo firmante(s), por los derechos que represento(amos) en mi(nuestra) calidad de REPRESENTANTE LEGAL de la sociedad **NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY**, constituida bajo las leyes de **E.E.U.U.**, y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **1021 Main Campus Drive, 2nd Floor, Raleigh, NC 27606, US**, por el presente instrumento confiero **PODER ESPECIAL** a favor de Juan Carlos Cuesta Quintero y/o Diana Romero Calvo, miembros de la firma Cuesta & Asociados Ltda., domiciliados en Bogotá, Colombia, identificados con C.C. 79.339.809 y CC 52.250.482 y Tarjetas Profesionales 43.273 CSJ y 121.002 CSJ, respectivamente, para que actuando a nombre del (de la) otorgante lo (la) represente(n) ante cualquier entidad, autoridad, y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso-Administrativo, Judicial y/o de cualquier otra que fuere, en todo lo referente a los siguientes asuntos:

- 1.- Solicitar, tramitar, inscribir y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, esto es, las Patentes de Invención y Modelos de Utilidad; los Diseños Industriales; los Signos Distintivos, como: Marcas, Lemas, Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; Derechos de Autor; Registros Sanitarios y de Variedades Vegetales; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias, solicitud de nombres de dominio, notificación de/presentación de acciones de cancelación, entre otras.
- 2.- Ejercer acciones de oposición, observación, impugnación, reposición, apelación, cancelación, nulidad y demás que se relacionen con derechos derivados de los asuntos indicados y en contra de la competencia desleal, así como intervenir en Juicios Civiles, Comerciales, Penales, Contencioso-Administrativos, en acciones o juicios que promueva o se promuevan en contra del (la) mandante.
- 3.- Para que en todos los asuntos arriba mencionados este mandato sea suficiente, confiero expresamente este Poder amplio y suficiente, para ejercer las facultades especiales establecidas en el artículo 70 del Código de Procedimiento Civil, esto es: conciliar, transigir, comprometer el pleito en árbitros, desistir del pleito, deferir al juramento decisorio, absolver posiciones, y recibir la cosa sobre la cual verse el litigio o tomar posesión de ella. Los mandatarios podrán ejecutar cualquier otro acto que requiera de cláusula especial para cualquiera o todas las disposiciones que se mencionan en este instrumento.
- 4.- Ejercer Procuración Judicial, y ratificar o no la agencia oficiosa. Los mandatarios quedan facultados

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 No-10 – 07 (603) contacto@cuestalawyers.com
Tel + 571 211 3097 Fax 571 2554538, Bogotá, Colombia
www.cuestalawyers.com

5.- To substitute or delegate this Power of Attorney to act in Colombia and abroad in favor of other or others and to revoke such substitutions or delegations.

6.- It is expressly stated that attributions listed under this Power of Attorney are merely exemplifying and not limitative of other implicit attributions, therefore, the attorneys -in fact- are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by the law in force and/or with the legislation to be enacted in the future, related and/or resulting and/or are the consequence of the subject of this Power and regarding all hereby stated.

para conferir poder en los asuntos aquí mencionados, para actuar bien dentro o fuera del territorio colombiano.

5.- Sustituir o delegar el presente Poder y revocar tales sustituciones o delegaciones.

6.- Se deja expresa constancia que las facultades enumeradas en este mandato son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios están autorizados a ejercer, sin restricción alguna, todos los derechos de acuerdo con la ley vigente y/o con la legislación que se promulgue en el futuro, se relacionen y/o emerjan y/o sean consecuencia del objeto del presente Poder y en razón de lo aquí expresado.

Granted and signed at Raleigh, NC, USA on Nov. 8, 2017


Signature

Kultaran Chohan, Ph.D., LL.M.
Director of Licensing
Office of Technology
Commercialization and New Ventures

Dado y firmado en _____ a _____

Firma

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(a) un material polimérico anfifílico, comprendiendo el material polimérico anfifílico un polímero hidrófilo conjugado con un grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia, en donde dicho grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia comprende un nitroimidazol y el polímero hidrófilo comprende un poliaminoácido, un copolímero en bloque sintético o un polisacárido;

(b) una insulina o un derivado bioactivo de la misma; y

(c) glucosa oxidasa (GOx) o un variante biológicamente activa de la misma.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo es ácido poliglutámico o un glucosaminoglicano.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que nitroimidazol es una alquilamina 2-nitroimidazol sustituida.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el nitroimidazol está unido de forma covalente al polímero hidrófilo.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el polímero hidrófilo comprende un grupo ácido carboxílico y está conjugado con un grupo amino nitroimidazol sustituido con amino, a través de una amida entre el grupo amino del nitroimidazol amino sustituido y el grupo de ácido carboxílico del polímero hidrófilo.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el material polimérico anfifílico comprende ácido hialurónico conjugado con 6-(2-nitroimidazol)hexilamina.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que (c) es glucosa oxidasa (GOx).

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la insulina o el derivado bioactivo de la misma se seleccionan a partir de insulina humana, una insulina humana recombinante normal, insulina de un animal no humano, insulina lispro, insulina glulisina, insulina aspart, insulina NPH, insulina LENTE™, una suspensión de zinc extendida de una insulina humana recombinante e insulina glargina.

9. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la composición es en forma de nanopartículas con un diámetro entre 50 a 500 nanómetros.

10. Una composición que comprende una vesícula que comprende un material polimérico anfifílico que comprende un polímero hidrófilo conjugado con un grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia, en la que el grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia comprende un nitroimidazol y el polímero hidrófilo comprende un poliaminoácido, un copolímero en bloque sintético o un polisacárido en la que el material polimérico anfifílico forma una o más capas concéntricas encapsulando (i) una insulina o un derivado bioactivo de la misma y (ii) glucosa oxidasa (GOx) o un variante biológicamente activa de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

- (a) un material polimérico anfifílico, comprendiendo el material polimérico anfifílico un polímero hidrófilo conjugado con un grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia, en donde dicho grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia comprende un nitroimidazol y el polímero hidrófilo comprende un poliaminoácido, un copolímero en bloque sintético o un polisacárido-resto sensible a la hipoxia que puede reducirse en la presencia de un entorno hipóxico para formar un resto hidrófilo;
- (b) ~~un agente de tratamiento de la diabetes, siendo opcionalmente el agente de tratamiento de la diabetes una insulina o un derivado bioactivo de la misma;~~
- y
- (c) glucosa oxidasa (GOx) o un variante biológicamente activa de la misma
~~una agente oxidante de glucosa.~~

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo es ~~un poliaminoácido, tal como ácido poliglutámico, un copolímero en bloque sintético o un polisacárido, en la que opcionalmente el polímero hidrófilo es un polisacárido, en la que opcionalmente de forma adicional el polisacárido es o un~~ glucosaminoglicano.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que ~~el resto sensible a la hipoxia comprende un nitroimidazol~~ es una alquilamina 2-nitrcimidazol sustituida.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que ~~el grupo hidrofóbico~~ el nitroimidazol está unidos de forma covalente al polímero hidrófilo.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que ~~dicho material polimérico anfifílico comprende un~~ el polímero hidrófilo comprende un grupo ácido carboxílico y está conjugado con un grupo amino de un precursor de grupo hidrofóbico nitroimidazol sustituido con amino, formando de este modo a través de una amida entre el dicho grupo amino del nitroimidazol amino sustituido y el un grupo de ácido carboxílico presente sobre del polímero hidrófilo.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el material polimérico anfifílico comprende ácido hialurónico conjugado con 6-(2-nitroimidazol)hexilamina.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que ~~el agente oxidante de glucosa~~ (c) es glucosa oxidasa (GOx).

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, ~~en la que el agente de tratamiento de la diabetes es una insulina o un derivado bioactivo de la misma,~~ en la que la insulina o el derivado bioactivo de la misma se seleccionan a partir de insulina humana, una insulina humana recombinante normal, insulina de un animal no humano, insulina lispro, insulina glulisina, insulina aspart, insulina NPH, insulina LENTE™, una suspensión de zinc extendido de una insulina humana recombinante e insulina glargina ~~una insulina~~

~~de acción rápida, un análogo de insulina de reacción rápida, una insulina de acción intermedia y/o una insulina de acción prolongada.~~

9. ~~Una nanopartícula que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la composición es en forma de nanopartículas con un diámetro entre 50 a 500 nanómetros.~~

10. ~~Una composición vesícula que comprende una vesícula que comprende un material polimérico anfifílico que comprende un polímero hidrófilo conjugado con un grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia, en la que el grupo hidrofóbico sensible a la hipoxia comprende un nitroimidazol y el polímero hidrófilo comprende un poliaminoácido, un copolímero en bloque sintético o un polisacárido un resto sensible a la hipoxia que es capaz de reducirse en un entorno hipóxico para formar un resto hidrófilo y adicionalmente en la que material polimérico anfifílico forma una o más capas concéntricas encapsulando(i) un agente de tratamiento de la diabetes, opcionalmente una insulina o un derivado bioactivo de la misma y (ii) glucosa oxidasa (GOx) o un variante biológicamente activa de la misma un agente oxidante de glucosa están contenidos dentro de dicho vesícula.~~

11. ~~Una matriz de microagujas que comprende las vesículas de la reivindicación 10, en donde opcionalmente dicha matriz de microagujas comprende una pluralidad de microagujas en donde cada una de dicha pluralidad de microagujas tiene una longitud de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1000 micrómetros, en donde opcionalmente de forma~~

adicional cada una de la pluralidad de microagujas tiene una longitud de aproximadamente 600 micrómetros.

12. — Un sistema de suministro de insulina en bucle cerrado que comprende una matriz de microagujas de la reivindicación 11.

13. — Un procedimiento de suministrar un agente de tratamiento de la diabetes, opcionalmente una insulina o un derivado de insulina bioactivo, a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento proporcionar una matriz de microagujas de la reivindicación 11 y aplicar dicha matriz a la superficie cutánea de dicho sujeto, en donde cuando la glucosa entra en contacto con la matriz de microagujas se oxida, creando de este modo un entorno hipóxico que da como resultado la reducción del resto sensible a la hipoxia para formar un resto hidrófilo, conduciendo a la interrupción de las vesículas y la liberación de un agente de tratamiento de la diabetes contenido en las vesículas.

14. — El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el suministro del agente de tratamiento de la diabetes se encuentra en una proporción que se corresponde con la concentración de glucosa que entra en contacto con la matriz de microagujas.

15. — Un procedimiento de preparación de una matriz de microagujas para el suministro sensible a la glucosa de un agente de tratamiento de la diabetes, opcionalmente una insulina o un derivado bioactivo de la misma, comprendiendo el procedimiento:

(a) preparar una solución acuosa de una vesícula de la reivindicación 10;

(b) dispersar dicha solución acuosa dentro de un molde que comprende una pluralidad de cavidades de microagujas, proporcionando de este modo un molde cargado;

(c) secar el molde cargado para retirar agua; y

(d) retirar el molde para proporcionar una matriz de microagujas.

