

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.      S.      D.

**Referencia:** Expediente No. NC2019/0000087

**Asunto:** Solicitud de patente para: PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS/HEPARINAS Y SUS DERIVADOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

**Solicitante:** LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

**Fecha de solicitud:** 08 de enero de 2019

### **RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **10684** notificado el 12 de julio de 2021.

#### **I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **17** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las reivindicaciones 18 a 21;
- se ha limitado el procedimiento en la reivindicación 1 a la modalidad en el que se emplea D<sub>2</sub>O como disolvente, esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 14 (párrafo bajo el epígrafe “Ensayos

**INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS**

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650

MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

[www.cavelier.com](http://www.cavelier.com)  
[cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

experimentales”) o en la página 17, línea 15, donde se describe que el disolvente empleado en las muestras es D<sub>2</sub>O;

- se han incluido las etapas c) y d) del procedimiento en la actual reivindicación 1, esta modificación encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, por ejemplo, en la página 22, líneas 7-25;
- la expresión *“resonancia magnética nuclear monodimensional de <sup>1</sup>H-RMN y/o bidimensional de <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC”* se ha reemplazado en la actual reivindicación 1 por *“resonancia magnética nuclear monodimensional de <sup>1</sup>H-RMN, bidimensional de <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC o monodimensional de <sup>1</sup>H-RMN y bidimensional de <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC”*;
- se ha eliminado de las actuales reivindicaciones 2 a 9 la expresión *“en la etapa c)”*, para evitar problemas de claridad, ya que esa etapa no corresponde realmente con la identificación del patrón;
- se ha reemplazado en las actuales reivindicaciones 2 a 9 la expresión *“proporción relativa”* por *“porcentaje relativo”* para homogeneizar estas reivindicaciones con el lenguaje empleado en la reivindicación 1;
- se ha eliminado de las actuales reivindicaciones 15 a 17 la expresión *“es tal que”*; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

## **II. EN CUANTO A LA CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES**

- El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 18 a 21 por dirigirse a materia distinta de estudio. Estas reivindicaciones se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio. De manera que, la objeción quedaría superada.

- El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 1 no es precisa porque no incluye todas las etapas necesarias para llevar a cabo el método de análisis. La actual reivindicación 1 ahora incluye las etapas c) y d) del procedimiento, con base a la página 22, líneas 7-25 de la descripción, para superar la objeción.
  
- En la opinión del Examinador, la expresión *“resonancia magnética nuclear monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN y/o bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC”* en la antigua reivindicación 1 no es clara. Con el fin de superar la objeción, se ha sustituido esta expresión por *“resonancia magnética nuclear monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN, bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC o monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN y bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC”* en las actuales reivindicaciones.
  
- El examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 15 a 17 son ambiguas e imprecisas. Con el fin de superar esta objeción, se ha eliminado la expresión *“es tal que”* de estas reivindicaciones. Por tanto, queda claro que las reivindicaciones 15 a 17 se dirigen al caso en el que la composición analizada comprende residuos monosacáridos procedentes de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y heparina de muy bajo peso molecular, respectivamente, y como consecuencia no hay ambigüedad en cuanto al ámbito de protección conferido por estas reivindicaciones.

En vista de las modificaciones realizadas en el pliego de reivindicaciones, las objeciones por falta de claridad quedarían superadas. Adicionalmente, con base en esto, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

### III. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

Respecto a la unidad de invención, el Examinador señala que el concepto común de la presente solicitud es el procedimiento de análisis de una composición que contiene residuos monosacáridicos presentes en cadenas de heparinas, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US7968082 y Weber Michael *et al. Accreditation and quality assurance*<sup>1</sup>. De manera que, en la opinión del Examinador, la presente solicitud carece de unidad de invención.

Disiento respetuosamente de la opinión del Examinador, pues como deseo aclarar, el alcance de la presente solicitud corresponde a lo reclamado en el Capítulo Reivindicatorio. Así, el concepto común inventivo de las modalidades reclamadas en el presente Capítulo Reivindicatorio es como lo define la actual reivindicación 1.

Así las cosas, es necesario considerar el Artículo 25 de la Decisión 486 el cual establece que *“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”*. (Ver también Regla 13.2 del Reglamento del PCT. El término *“único concepto inventivo”* no está definido en la Decisión 486. Sin embargo, la Regla 13.2. del Reglamento del PCT establece que:

*“Cuando se reivindique un grupo de invenciones en la misma solicitud internacional, sólo se considerará observada la exigencia de unidad de la invención mencionada en la Regla 13.1 si entre esas invenciones existe una relación técnica relativa a uno o varios elementos técnicos particulares idénticos o correspondientes. Se entenderá que la expresión “elementos técnicos particulares” se refiere a los elementos técnicos que determinan la*

---

<sup>1</sup> MICHAEL WEBER ET AL, (20130118),” Using high-performance quantitative NMR (HP-qNMR ) for certifying traceable and highly accurate purity values of organic reference materials with uncertainties <0.1 %”, ACCREDITATION AND QUALITY ASSURANCE, Berlin/Heidelberg, vol. 18, no. 2, pag. 91 - 98, fig. 4, recuperado de: DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-012-0944-9>

*contribución de cada una de las invenciones reivindicadas, considerada en su conjunto, al estado de la técnica”.*

Debido a que todas las reivindicaciones del presente capítulo reivindicatorio comparten los elementos técnicos particulares definidos en la actual reivindicación 1, el Capítulo Reivindicatorio modificado satisface este requisito de Unidad de Invención.

Más allá de esto, como se discutirá más adelante en este memorial, el proceso de la actual reivindicación 1 es nuevo e inventivo a la luz del arte previo citado por el Examinador. De manera que, las modalidades reclamadas en las reivindicaciones 1 a 17 del Capítulo Reivindicatorio modificado, al compartir como elemento técnico particular las características recitadas en la reivindicación 1, corresponden al mismo concepto común inventivo. Así, se considera que las Reivindicaciones 1 a 17 del Capítulo Reivindicatorio modificado cumplen con el requisito de unidad de invención.

#### **IV. ESTADO DE LA TÉCNICA**

El Examinador consideró que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1, que corresponde al documento US7968082 titulado *“Evaluating mixtures of low molecular weight heparins by NMR”*, divulga procedimientos de análisis de heparinas o mezclas de ellas, por Resonancia Magnética Nuclear, tales como <sup>1</sup>H NMR y 2D NMR (resumen; ejemplos 1 y 2; col. 17, línea 45 hasta la col. 21, línea 20; reivindicaciones 1 y 21; ver además col. 19, líneas 50 a 65).
- D2, que corresponde al documento Weber Michael *et al. Accreditation and quality assurance* titulado *“Using high-performance quantitative NMR (HP-qNMR ) for certifying traceable and highly accurate purity values of organic reference materials with uncertainties”*, es un artículo que estudia el uso de RMN cuantitativa de alto rendimiento

(HP-qNMR) para certificar valores de pureza trazables y altamente precisos de materiales de referencia orgánicos con incertidumbres menores 0,1%, entre los estándares se emplea ácido dimetilmalónico (resumen y fig. 4).

## **V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO**

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a la presente invención se refiere a:

*“Procedimiento de análisis de una composición que contiene residuos monosacáridicos presentes en cadenas de heparinas mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), donde la RMN es monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN, bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, o monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN y bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, que comprende las etapas de:*

- a. Proporcionar una composición que incluye al menos un residuo monosacáridico presente en cadenas de heparinas y obtener su espectro de Resonancia Magnética Nuclear monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN, bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC o monodimensional de  $^1\text{H}$ -RMN y bidimensional de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, utilizando ácido dimetilmalónico (DMMA) como referencia interna y  $\text{D}_2\text{O}$  como disolvente,*
- b. Identificar en el espectro RMN la presencia o la ausencia de al menos una señal de al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en: ácido 4,5-insaturado 2-O-sulfo urónico ( $\Delta\text{U2S}$ ), ácido 4,5-insaturado urónico ( $\Delta\text{U}$ ), 2-N-sulfo-1,6-anhidroglucosamina (1,6-an.A), 2-N-sulfo-1,6-anhidromanosamina (1,6-an.M), 2-N-sulfo-6-O-sulfoglucosamina (ANS6S), 2,5-anhidro manitol, N-sulfoglucosamina, ácido glucurónico, N-sulfo-6-O-sulfoglucosamina, ácido 2-O-sulfoidurónico, ácido idurónico, N-sulfo-3-O-sulfoglucosamina, N-sulfo-3,6-di-O-sulfoglucosamina ácido*

*galacturónico, Xilosa, N-acetilglucosamina y N-acetil-6-O-sulfoglucosamina, así como la señal del DMMA,*

- c. obtener el valor normalizado de las señales de cada uno de los residuos dividiendo el valor de sus integrales por el valor de la integral de la señal del DMMA, y*
- d. calcular el porcentaje relativo de cada uno de los residuos de acuerdo a la siguiente fórmula:*

$$\% \text{ señal residuo X} = \frac{\text{valor normalizado señal residuo X}}{\sum \text{valor normalizado todas las señales}} \times 100$$

*caracterizado porque la presencia o ausencia de las citadas señales RMN en una determinada proporción relativa de sus integrales normalizadas con respecto al DMMA conforma un patrón que permite identificar la heparina de la que procede el residuo monosacárido comparando el patrón obtenido en el análisis con un patrón estándar previamente obtenido para diversas heparinas en las mismas condiciones.”*

Por otro lado, el documento **D1** describe un método de análisis de heparinas, y en concreto enoxaparina, mediante 1H-RMN o HSQC y en el que se identifican determinados residuos monosacáridos. Este documento también describe comparar el resultado obtenido con un patrón o estándar de referencia, por ejemplo, comparando la presencia y la cantidad de los residuos monosacáridos (e.g. columna 7, líneas 31-34 de **D1**). Este documento no describe la utilización de ácido dimetilmalónico (**DMMA**) como referencia interna.

El documento **D2**, describe el uso de la técnica de Resonancia Magnética Nuclear cuantitativa (qRMN) para el análisis de la pureza de compuestos orgánicos. Dicho análisis, cuantitativo, se realiza utilizando un compuesto externo que sirve como referencia interna

y frente a la cual se comparan las áreas de los picos de interés de la molécula a estudiar. En **D2** se divulga un total de 12 compuestos que son útiles como referencias internas para métodos de qRMN, entre los que se menciona **DMMA**.

Tal como ha señalado el Examinador, la presente invención se diferencia de **D1** por el hecho de que se utiliza un compuesto “externo” en una cantidad conocida, que sirve de patrón interno para analizar la mezcla de heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Debido a esta diferencia, el método de la presente invención permite un análisis cuantitativo absoluto de la mezcla a analizar, y no relativo como el método descrito en **D1**.

Aunque la persona versada en la materia pudiese modificar el método descrito en **D1**, añadiendo una referencia interna, tal como se divulga en **D2**, la selección de **DMMA** en lugar de una cualquiera de entre las referencias mencionadas en ese documento proporciona un método superior para el análisis cuantitativo de HBPM, tal como se muestra a continuación. Por ello, la presente invención no es obvia frente a los documentos del estado de la técnica citados.

En concreto, el solicitante ha llevado a cabo un ensayo comparativo utilizando DMMA y dos compuestos descritos en D2: formiato de calcio (FC) y dimetil sulfona (DS), ya que según **D2** serían igualmente adecuados para su uso en un método de qRMN. El derivado de HBPM utilizado en este experimento fue enoxaparina sódica.

Según su certificado de análisis, los patrones internos ensayados tienen las características que se muestran a continuación.

| Compuesto | MM     | Pureza | Nº de protones | Solubilidad (mg/mL) |
|-----------|--------|--------|----------------|---------------------|
| FC        | 130,11 | 99,58  | 2              | >250                |
| DMMA      | 132,11 | 99,18  | 6              | 100                 |

|    |       |       |   |      |
|----|-------|-------|---|------|
| DS | 94,13 | 99,82 | 6 | >250 |
|----|-------|-------|---|------|

Tal como se puede apreciar, los compuestos tienen propiedades idénticas, y la diferencia más significativa es el número de protones.

Debido a la diferencia en el número de protones, los ensayos fueran normalizados para que la señal correspondiente al patrón interno fuese lo más idéntica posible en términos de intensidad, con el fin de poder realizar una comparación lo más rigurosa posible. Para ello, según la memoria de la presente solicitud, la cantidad de **DMMA** es la siguiente:

- Solución C: 1,2 mg/ mL en D<sub>2</sub>O (Concentración 9.0 mM)
- Solución problema: 50 mg HBPM en 500 mL + 100 mL de Solución C

Así, la concentración de ADMM en la solución problema es:

$$C = 1.2 \times 0.1 \times 0.9918 / (132.11 \times 600 \times 10^{-6}) = 1.50 \text{ mM}$$

Considerando que FC tiene dos protones, y que **DMMA** tiene 6, la cantidad de CF se ajustó para una concentración de solución C' de 27,0 mM.

- Solución C': 3,5 mg/ mL en D<sub>2</sub>O (Concentración 27,0 mM)
- Solución problema: 50 mg HBPM en 500 mL + 100 mL de solución C

Así, la concentración de FC en la solución problema es:

$$C = 3,5 \times 0,1 \times 0,9958 / (130,11 \times 600 \times 10^{-6}) = 4,50 \text{ mM}.$$

Para **DS**, como esta tiene el mismo número de protones (6) que **DMMA**, basta preparar una solución problema con la misma concentración de 1,5 mM, tal como se hizo para **DMMA** ajustando para su masa molecular y pureza.

A continuación, para evaluar la fiabilidad de cada una de las referencias internas, se realizaron dos análisis de qRMN de la misma muestra para cada una de dichas referencias

internas. Los espectros de qRMN se realizaron a dos tiempos de espera distintos (D1): un primer tiempo fijo de 12 segundos para todas las referencias, y un segundo tiempo de espera variable (6,5 o 78 segundos) según el T1 de cada referencia interna.

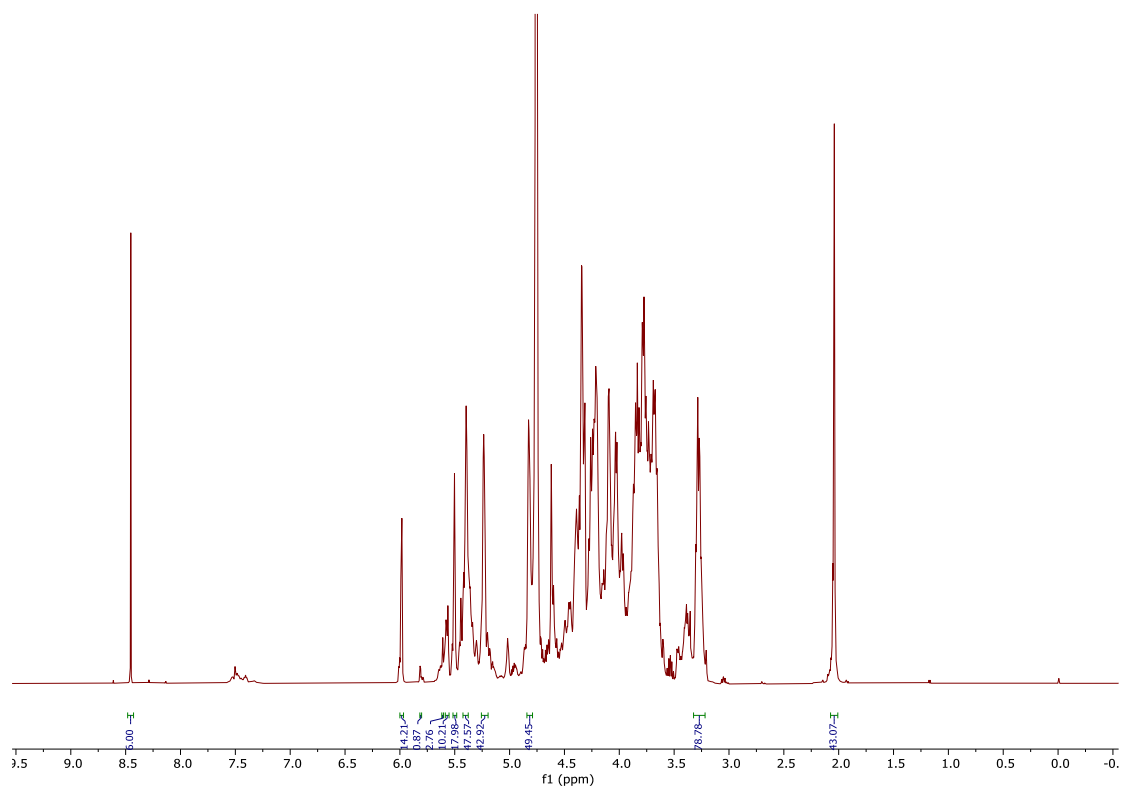
En particular, el segundo tiempo de espera variable se calculó de modo que la suma del tiempo de adquisición (AQ) más el tiempo de espera (D1) fuese igual o superior a de 3 a 5 veces el tiempo de relajación (T1) de la referencia interna:

| Sustancia          | T1 (s) | 5 x T1 (s) | AQ (s) | D1   | AQ + D1 |
|--------------------|--------|------------|--------|------|---------|
| Enoxaparina sódica | 3,1    | 15,5       | 9,0    | 6,5  | 15,5    |
| FC                 | 17,4   | 87,0       | 9,0    | 78,0 | 87,0    |
| DMMA               | 1,0    | 5,0        | 9,0    | 6,5* | 15,5    |
| DS                 | 2,9    | 14,5       | 9,0    | 6,5* | 15,5    |

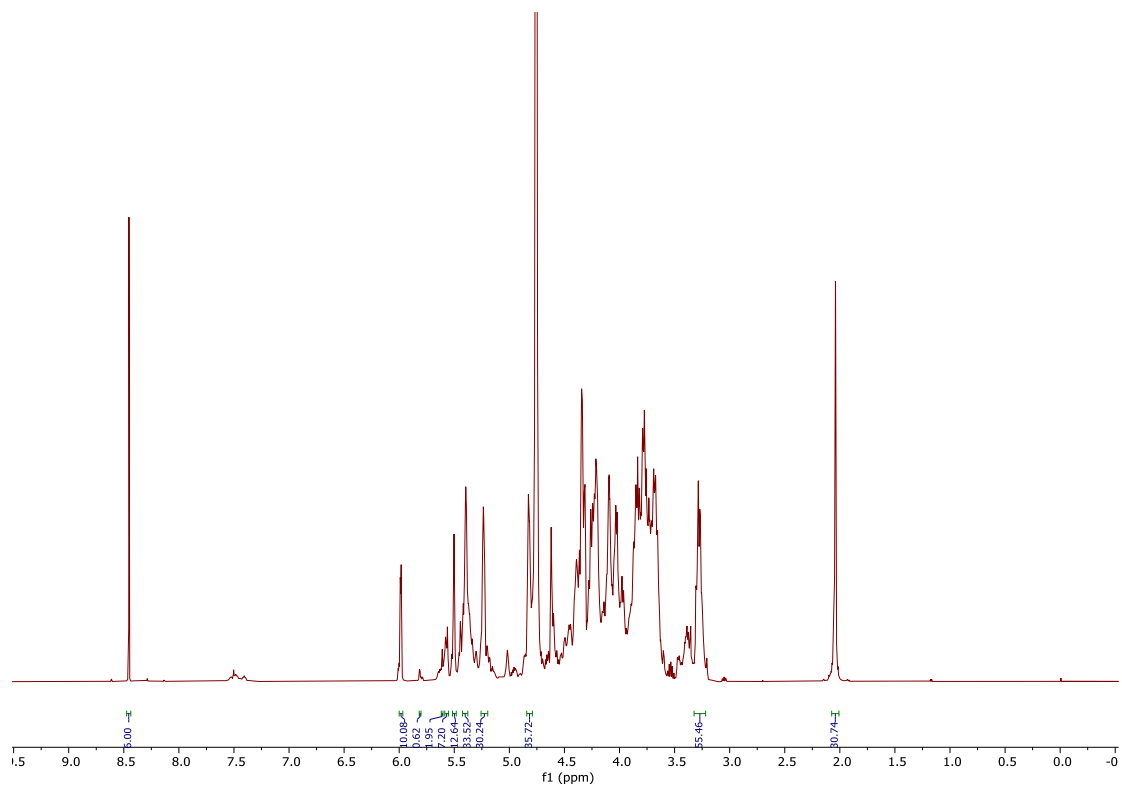
Así, se obtuvo un primer espectro de RMN para cada una de las referencias internas a un tiempo de espera (D1) de 12 segundos, y un segundo espectro de RMN se obtuvo a un tiempo de espera de 6,5 segundos para **DMMA** y **DS**, y a 78 segundos para **FC**.

Los espectros de RMN obtenidos bajo estas condiciones se muestran a continuación.

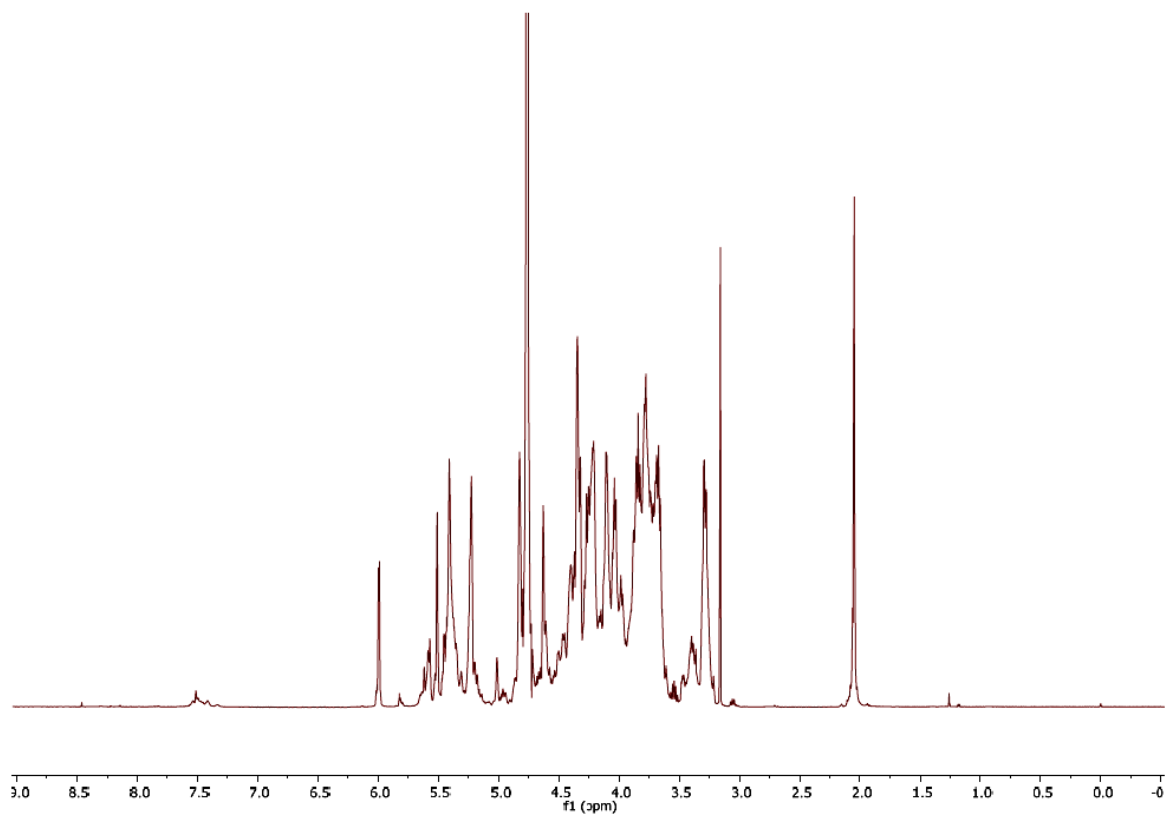
- FC (D1 = 12s)



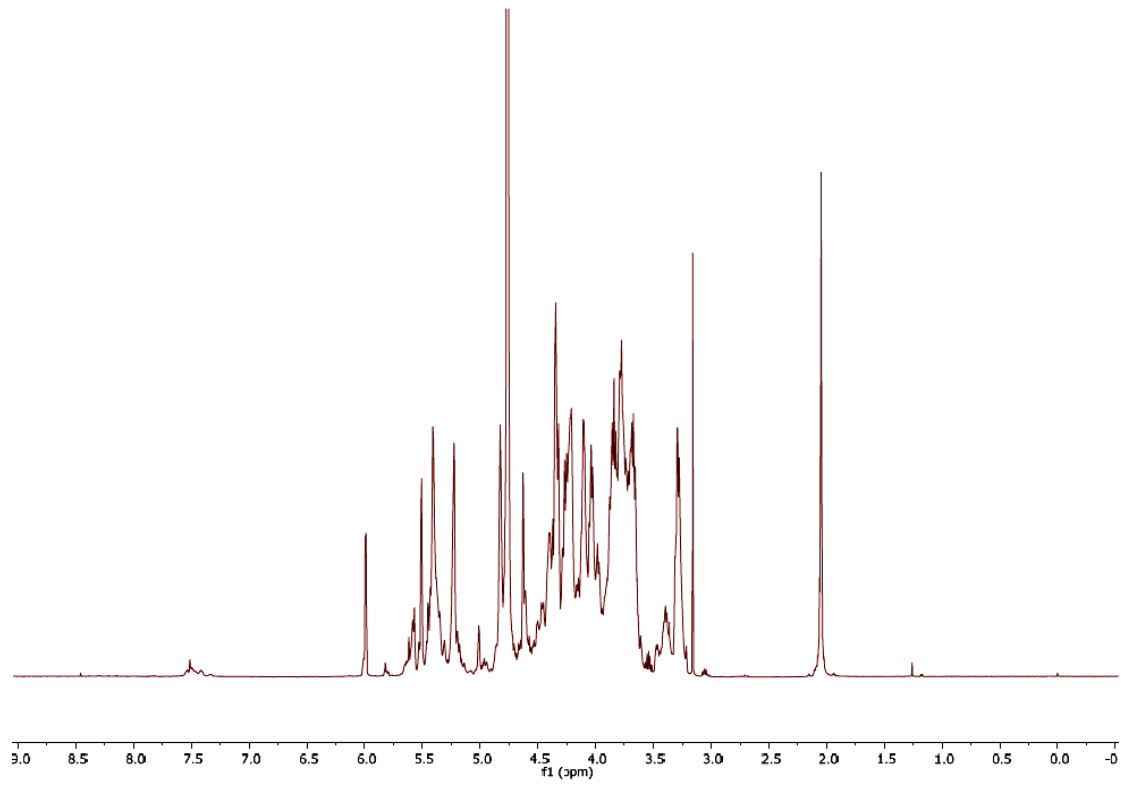
- FC (D1 = 78s)



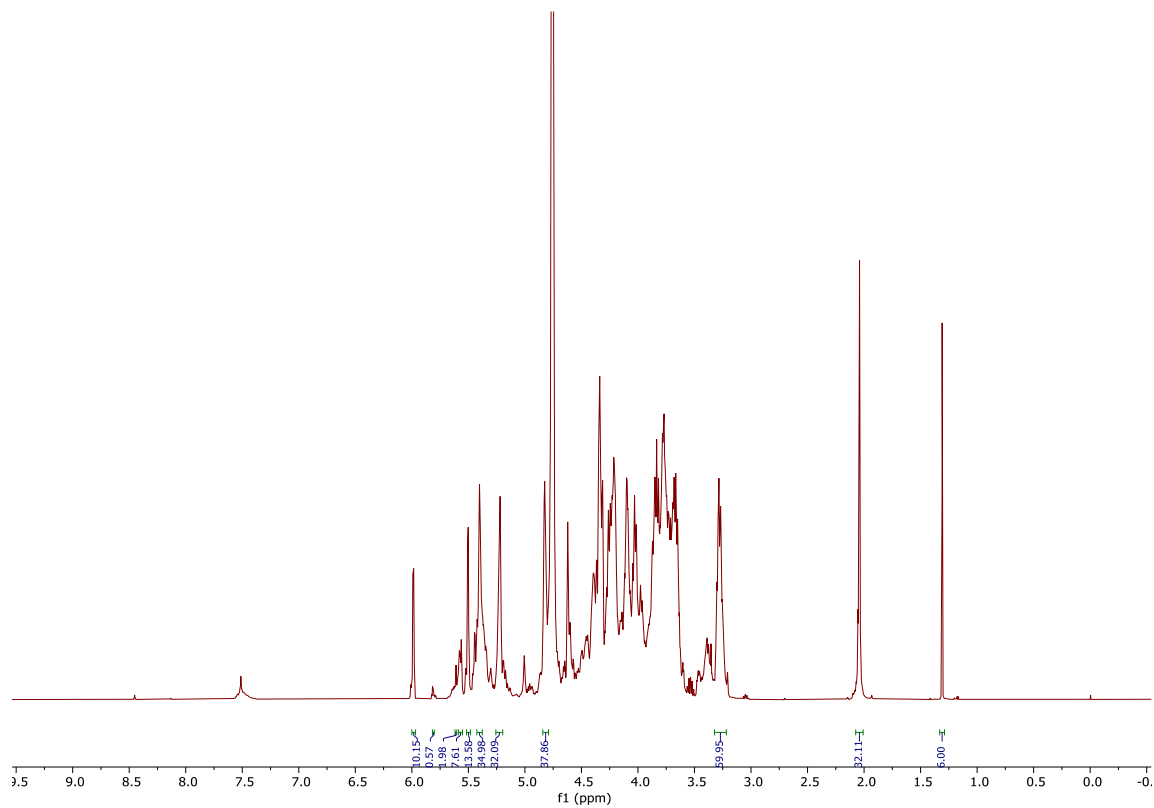
- DS (D1 = 12s)



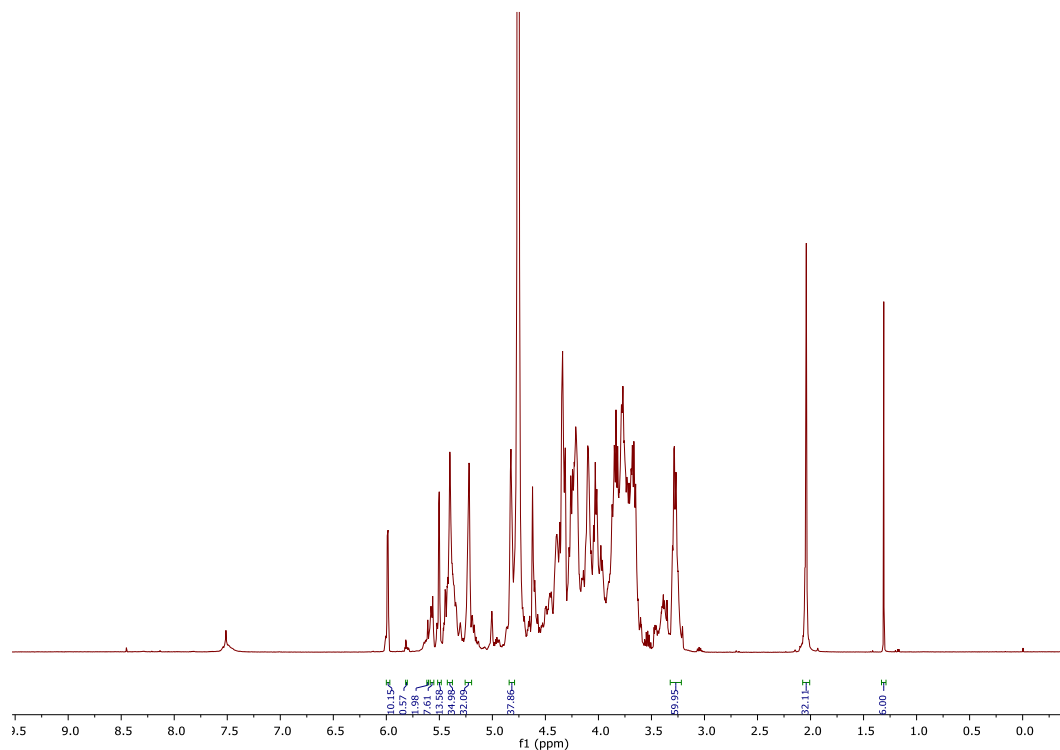
- DS (D1 = 6,5s)



- DMMA (D1 = 12s)



- DMMA (D1 = 6,5s)



Los picos característicos fueron integrados, y normalizados con relación al valor de la integral de la referencia interna utilizada: **FC**, **DS**, o **DMMA**.

La siguiente tabla muestra el valor de los integrales para los dos espectros de RMN de **FC**, **DS**, y **DMMA**

| Señal                            | d, ppm | Integral Normalizada<br>D1 = 12,0 s | Integral Normalizada<br>D1 = 78,0 s |
|----------------------------------|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Formiato<br/>cálcico (FC)</b> | 8,46   | 1,00                                | 1,00                                |
| H4 ΔU2S                          | 5,99   | 2,37                                | 1,68                                |
| H4 ΔU                            | 5,82   | 0,15                                | 0,10                                |
| H1 1,6-an.A                      | 5,62   | 0,46                                | 0,32                                |
| H1 1,6-an.M                      | 5,57   | 1,70                                | 1,20                                |
| H1 ΔU2S                          | 5,51   | 3,00                                | 2,11                                |

|          |      |       |      |
|----------|------|-------|------|
| H1 ANS6S | 5,40 | 7,93  | 5,59 |
| H1 I2S   | 5,23 | 7,15  | 5,04 |
| H5I2S    | 4,84 | 8,24  | 5,95 |
| H2ANS    | 3,29 | 13,13 | 9,24 |
| NAc      | 2,04 | 7,18  | 5,12 |

| Señal                       | d, ppm | Integral Normalizada<br>D1 = 12,0 s | Integral Normalizada<br>D1 = 6,5 s |
|-----------------------------|--------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Dimetil Sulfona (DS)</b> | 3,15   | 1,00                                | 1,00                               |
| H4 ΔU2S                     | 5,99   | 1,59                                | 1,73                               |
| H4 ΔU                       | 5,82   | 0,09                                | 0,10                               |
| H1 1,6-an.A                 | 5,62   | 0,30                                | 0,33                               |
| H1 1,6-an.M                 | 5,57   | 1,15                                | 1,29                               |
| H1 ΔU2S                     | 5,51   | 2,01                                | 2,27                               |
| H1 ANS6S                    | 5,40   | 5,24                                | 5,85                               |
| H1 I2S                      | 5,23   | 4,77                                | 5,35                               |
| H5I2S                       | 4,84   | 5,19                                | 5,80                               |
| H2ANS                       | 3,29   | 8,91                                | 9,92                               |
| NAc                         | 2,04   | 4,85                                | 5,34                               |

| Señal       | d, ppm | Integral Normalizada<br>D1 = 12,0 s | Integral Normalizada<br>D1 = 6,5 s |
|-------------|--------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>DMMA</b> | 1,41   | 1,00                                | 1,00                               |
| H4 ΔU2S     | 5,99   | 1,79                                | 1,69                               |
| H4 ΔU       | 5,82   | 0,10                                | 0,10                               |
| H1 1,6-an.A | 5,62   | 0,34                                | 0,33                               |

|             |      |       |      |
|-------------|------|-------|------|
| H1 1,6-an.M | 5,57 | 1,31  | 1,27 |
| H1 ΔU2S     | 5,51 | 2,31  | 2,26 |
| H1 ANS6S    | 5,40 | 6,02  | 5,83 |
| H1 I2S      | 5,23 | 5,49  | 5,35 |
| H5I2S       | 4,84 | 6,65  | 6,31 |
| H2ANS       | 3,29 | 10,25 | 9,99 |
| NAc         | 2,04 | 5,56  | 5,35 |

Con los datos que se recogen en las tablas anteriores es posible determinar la diferencia en los valores de integrales obtenidos con cada referencia interna, según la fórmula:

$$\text{Diferencia (\%)} = (\text{Integral D1 12s} - \text{Integral D1 variable}) \times 100 / \text{Integral D1 12s}$$

| Señal       | d, ppm | Diferencia de<br>integrales<br>FC, % | Diferencia de<br>integrales<br>DS, % | Diferencia de<br>integrales<br>DMMA, % |
|-------------|--------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Standard    | -----  | -----                                | ----                                 | -----                                  |
| H4 ΔU2S     | 5,99   | 29,03                                | -9,35                                | 5,31                                   |
| H4 ΔU       | 5,82   | 28,62                                | -10,71                               | 5,36                                   |
| H1 1,6-an.A | 5,62   | 29,41                                | -11,17                               | 4,35                                   |
| H1 1,6-an.M | 5,57   | 29,52                                | -12,50                               | 3,10                                   |
| H1 ΔU2S     | 5,51   | 29,67                                | -12,84                               | 2,19                                   |
| H1 ANS6S    | 5,40   | 29,54                                | -11,57                               | 3,12                                   |
| H1 I2S      | 5,23   | 29,55                                | -12,16                               | 2,65                                   |
| H5I2S       | 4,84   | 27,76                                | -11,75                               | 5,16                                   |
| H2ANS       | 3,29   | 29,60                                | -11,28                               | 2,52                                   |
| NAc         | 2,04   | 28,63                                | -10,11                               | 3,80                                   |

Se puede comprobar fácilmente que la diferencia en las integrales medidas usando **DMMA** como referencia interna está comprendida entre 2 y 5,5%, mientras que para **DS** la

diferencia es de aproximadamente -10%, y cuando se utiliza **FC**, la diferencia es de 30%, para todas las señales analizadas.

Las diferencias observadas para **DS** y **FC**, comparadas frente a **DMMA**, son muy significativas, y muestran que utilizar DMMA no es una selección arbitraria, sino que lleva a unos resultados más consistentes y fiables y, por tanto, un análisis más preciso en el método de qNMR.

El uso de **DMMA** como referencia interna, permite evitar o reducir el error asociado a las condiciones en las cuáles se llevan a cabo los experimentos de RMN.

Además, también se ha observado que se obtienen resultados con elevada fiabilidad para **DMMA**, incluso a tiempos de espera muy cortos de 6,5 segundos. Esto permite la realización de un análisis de alta calidad de HBPM mediante RMN cuantitativo en un tiempo más corto que con otras referencias internas. Esto es enormemente ventajoso, ya que permite analizar un mayor número de muestras de HBPM en un determinado período de tiempo.

Cabe destacar que no hay ninguna información en **D1** y/o **D2** que llevara o sugiriera a la persona versada en la materia a esperar que el uso de **DMMA** como referencia interna fuese a proporcionar un método de qRMN mejorado, con mediciones más fiables y precisas, en comparación con otras referencias internas para qRMN como las descritas en **D2**.

Por una parte, **D1** divulga un método de RMN para analizar mezclas que comprenden HBPM, usando como referencia una señal característica de una molécula de la mezcla a analizar, y por ello es una medición relativa, susceptible a un mayor grado de error e incertidumbre.

Por otra parte, **D2** solo describe varios compuestos (**12 en total**) adecuados para usarse en métodos de qRMN. No existe ninguna evidencia o indicio en dicho documento de que el uso en concreto de DMMA pudiera llevar a resultados superiores para el análisis cuantitativo de HBPM.

A la luz de todo lo expuesto anteriormente, la persona versada en la materia no hubiese encontrado ninguna información en **D2** que lo llevase a elegir **DMMA** de entre todos los compuestos adecuados para ser utilizados como referencia interna con la expectativa de lograr un método mejorado para el análisis cuantitativo mediante RMN de HBPM. Por consiguiente, a la luz de los documentos del estado de la técnica, la presente invención no es obvia para la persona versada en la materia y cumple con el requisito de nivel inventivo.

Puesto que tanto estos ensayos comparativos como los ejemplos incluidos en la solicitud de patente se han realizado empleando D<sub>2</sub>O como disolvente, se ha modificado la reivindicación 1 para especificar el uso de este disolvente.

Además, como se ha señalado anteriormente, en vista de los argumentos y datos comparativos aportados en el presente escrito, se ha demostrado que sí existe un elemento inventivo común a los Grupos inventivo 1 a 5 definidos por el Examinador.

Dicho elemento es un método de qRMN que permite un análisis cuantitativo y cualitativo mejorado de mezclas que comprenden HBPM, tales como enoxaparina, bemiparina, dalterparina y tinzaparina, mediante el uso de DMMA como referencia interna. Como hemos señalado anteriormente, el uso de esta referencia interna en el análisis cuantitativo de heparinas de bajo peso molecular es nuevo e inventivo frente al estado de la técnica y, por lo tanto, representa un concepto inventivo común a todas las invenciones señaladas por el Examinador.

**VI. PETICIÓN**

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

**VII. ANEXOS**

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **17** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-23068-0841-0004-5

KAM\KAM\ID-308540\WPC23068

No. M-2021-308540\KAM