

145
~~147~~

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SEÑORES

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMEF

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009307 00000009

Folios: 12

Fecha (AMD): 2005-10-18 15:38:50

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

COD:08

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE N° **00-9307**

TITULO: PÉPTIDOS SINTÉTICOS QUE TIENEN
ACTIVIDAD SUPERFICIAL Y EL USO DE LOS
MISMOS EN LA PREPARACIÓN DE UN
TENSIOACTIVO ARTIFICIAL

SOLICITANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.p.A

FECHA SOLICITUD: FEBRERO 11 de 2000

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 09 DE JUNIO DE 2005, cuya prórroga fue solicitada en el debido momento y vence 19 DE OCTUBRE de 2005 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

En primer lugar, para superar los cuestionamientos sobre claridad y novedad establecidas en la acción oficial emitida el 9 de junio de 2005, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se ha precisado la invención, limitándola según se explica a continuación.

1. Claridad

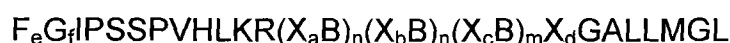
Para superar las objeciones de claridad que la acción oficial realiza, la reivindicación 1 ha sido enmendada de la siguiente manera:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

- Se ha introducido un subíndice "n" luego del primer grupo (X_aB), de acuerdo a la fórmula general reportada en las páginas 4 de la solicitud colombiana. La falta de dicho subíndice en la actual reivindicación 1 es un error tipográfico obvio, como también lo indica el hecho que el grupo X_aB está dentro de paréntesis.
- Se ha eliminado la palabra "tioéster" de la definición de Z, dado que el residuo S (serina) solo puede estar unido con grupos acilo vía un enlace éster.

Así las cosas, la nueva reivindicación 1 cubre péptidos análogos de SP-C de la fórmula general (I)

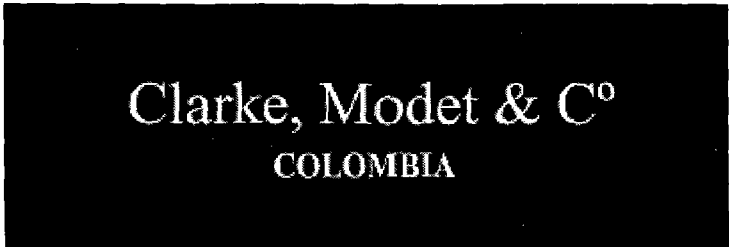


Donde, en la región central $(X_a B)_n (X_b B)_n (X_c B)_m X_d$ correspondiente a los residuos 13 a 28 de la proteínas SP-C nativa, X puede ser seleccionada del grupo de L, I y Nle y B puede ser seleccionado del grupo de K, W, F, Y y ornitina.

Además, los primeros dos aminoácidos F y G pueden ser suprimidos.

El número de residuos X en la región central del péptido puede variar pero dicha región central debe tener un máximo de 22 aminoácidos. Como el examinador puede apreciar aunque los subíndices a, b, c y d puede ser un número entre 1 y 19 pero el máximo número de aminoácidos en la región central es de 22, así que no es correcta la afirmación de que el número de posibilidades de esta fórmula abarca más de cien mil compuestos distintos. El solicitante solo pretende proteger las variaciones posibles en una región central constituida de un número de aminoácidos igual o menor a 22, variaciones que el ha verificado y tienen el mismo comportamiento en cuanto a no auto oligomerización y presenta las otras propiedades favorables que caracterizan la presente invención.

En la descripción el solicitante ha ejemplificado un péptido eficiente (SP-C (LKS)) que



contiene, como región central, la secuencia LLILKLLLLKILLLKL, donde los residuos K están regularmente espaciados a través de ella.

Sin embargo, la persona versada en el arte razonablemente esperaría que péptidos análogos a SP-C (LKS) donde un aminoácido tal como Nle, que tiene propiedades formadoras de α -hélice, reemplaza residuos L; y residuos W, F, Y u ornitina reemplazan residuos K tendrán características similares en términos de estabilidad y plegamiento así como similares propiedades de disminución de la tensión superficial.

W, F, Y u ornitina son más eficientes en proveer sustituyentes voluminosos o polar los cuales permiten evitar la auto-oligomerización.

Teniendo en cuenta estas observaciones, el solicitante estima que la descripción provee suficiente divulgación para que una persona versada en el arte use la invención, que el alcance de las reivindicaciones proporciona información suficiente que define y delimita la invención para cual se solicita protección y que la solicitud da orientación sobre los aminoácidos que deben ser usados en orden de preparar péptidos que pertenecen a la secuencia general reivindicada y que tienen las actividades y propiedades similares a SP-C.

Ahora bien, en procura de clarificar la invención, el solicitante desea resalta el hecho que la secuencia de la proteína nativa SP-C es

1 10 20 30 35
FGIPCCPVHLKRLIVVVVVVLIVVVIVGALLMGL

Subrayamos que el problema técnico de la invención es proveer péptidos sintéticos análogos del péptido SP-C silvestre, que en relación a los análogos sintéticos de SP-C del estado del arte:

- Sean capaces de plegarse como el péptido nativo y así interactúe apropiadamente con los lípidos surfactantes (Tal como se establece en la página

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3 párrafo 2 y principio del párrafo 3); y

- No de origen a auto-oligomerización (ver página 3, mitad del párrafo 3)

De acuerdo con la presente invención, el problema técnico es resuelto mediante péptidos sintéticos análogos de SP-C donde:

- Los residuos de valina (V) (de la región 13 a 28 de la proteína nativa) han sido sustituidos con residuos ^{neutros} neutrales e hidrofóbicos tal como leucina (L) y Norleucina (Nle) (página 4, párrafo 4) que favorecen fuertemente la conformación de α -hélice, (página 3, párrafo 3. Estos residuos son nombrados como X en la fórmula general (I);
- Los residuos de cisteína (C) han sido sustituidos con serina (S) (página 4, párrafo 4). Los residuos serina son muchísimo más estable a la oxidación que los residuos C dado que ellos no forman puentes disulfuro.
- Uno o más aminoácidos, presentes en la región 13-28 de la proteína nativa SP-C, han sido sustituidos con residuos voluminosos o polar (página 4, párrafo 4). Estos residuos son mencionados como B en la fórmula general (I). Tanto la lisina (K) como la ornitina (que tienen grupos polar) y W, F, Y (que tienen sustituyentes voluminosos) están capacitados para este propósito.

Dichos péptidos muestran propiedades particularmente favorables para la reducción de la tensión superficial (página 4, párrafo 4).

Como se expresa en la descripción, en particular se ha encontrado que la presencia de los residuos K, W, F, Y, y ornitina, "por virtud de las cargas positivas que confieren los residuos polares o el impedimento ~~estático~~ ^{estático} que confieren los sustituyentes voluminosos permite evitar la auto-oligomerización" (página 4, párrafo 4). Además de evitar la auto-oligomerización, los péptidos reivindicados poseen características favorables de estabilidad y plegamiento, ya que los residuos neutros e hidrofóbicos introducidos en el núcleo de la secuencia promueve la conformación de α -hélice (página 3, párrafo 3), mientras los residuos de serina insertados en lugar de los

residuos cisterna contribuyen a la estabilidad de la molécula completa.

2. ESTADO DE LA TÉCNICA Y NIVEL INVENTIVO.

En el documento D1, un número de péptidos truncados que tienen una longitud menor al péptido SP-C nativo fueron sintetizados para definir el segmento o segmentos mínimos requeridos para restaurar la actividad de la proteína SP-C nativa.

Los autores establecieron que deleciones de los residuos de la región N-terminal entre los residuos 1 a 5 o en la región C-terminal residuos 30 a 35 no afectan significativamente la actividad biofísica de estos péptidos (página 1249 columna derecha).

Ellos también muestran que los péptidos que contienen una región de la porción central de la molécula SP-C con una secuencia de (C)CPVHLKRLIVVVVVLIVVIVGAL(L) mantienen la actividad de la proteína SP-C nativa.

Estos péptidos comprenden "una región hidrofílica (residuos 6 a 12 de SP-C) y una región hidrofóbica (residuos 13 a 32 de SP-C), ver página 1253 columna izquierda.

El documento D1 guarda silencio sobre el remplazo de residuos valina con otros aminoácidos neutros e hidrofóbicos en la región 13 a 28. Además, el péptido de D1 no contiene ningún residuo aminoácido que tenga un sustituyente voluminoso o polar dentro de dicha región hidrofóbica. Los únicos aminoácidos polares, ejemplo K y R, que están presentes en la región hidrofílica 6-12 también están presentes en la proteína nativa (Residuos 11 y 12)

En relación con el documento D2, nos permitimos precisar que este documento revela un análogo de SP-C donde los residuos de valina en la región 13 a 28 de la proteína nativa SP-C han sido reemplazados por residuos leucina (SP-C (Leu)). La estructura secundaria (conformación de α -hélice) y la orientación de SP-C (Leu) en una capa

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

lipídica son similares a las de la proteína SP-C nativa (página 123, columna derecha). Sin embargo, 'SC-P (Leu), en contraste a la proteína nativa SP-C, experimenta oligomerización (página 123, columna derecha). Por lo tanto, en D2 problema técnico es sugerido pero ninguna solución es propuesta. En particular D2 guarda silencio sobre la posibilidad de remplazar alguno de los residuos aminoácidos neutros presentes en la región 13-28 por al menos un residuo aminoácido voluminoso o polar.

El documento D3 revela un polipéptido análogo de la proteína SP-B que incluye una secuencia que tiene alternativamente aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos. Los aminoácidos hidrofóbicos pueden ser seleccionados del grupo que consiste de V, I, L, C, Y y F, con L y C siendo preferidos, mientras los residuos hidrofóbicos pueden ser seleccionados de R y K.

En la descripción está genéricamente establecido que los polipéptidos de la invención pueden incluir además residuos aminoácidos en los extremos N-terminal y C-terminal, los cuales pueden servir para aumentar la expresión del polipéptido o pueden servir como una secuencia enlace (página 19, líneas 10 a 15) pero únicamente los péptidos que consisten de una secuencia alternativa de residuos hidrofóbicos e hidrofílicos son descritos en el documento D3. Por lo tanto, el problema técnico de D3 es preparar análogos de SP-B, una proteína que es estructuralmente diferente a la proteína SP-C, y el documento D3 guarda silencio sobre el problema de la auto-oligomerización.

Teniendo en cuenta la información anterior la información anterior es evidente que los documentos relevantes del estado de la técnica, en especial D2 y D3, separadamente reporta algunas de las características de los péptidos sintéticos de la invención, pero como se expone a continuación ellos estaban lejos de enseñar la invención de la presente solicitud.

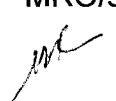
D2 se refiere a péptidos sintéticos que tienen una secuencia donde ciertos residuos de valina presentes en la región 13-28 de la proteína SP-C nativa han sido reemplazados por residuos leucina pero no sugiere en ningún momento la inserción de residuos

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Patentes Colombiana retirar todas las objeciones y reconocer el nivel inventivo que exhiben la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 a 13 que dependen de ella.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
MRO/srch


7

151

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

cargados positivamente o residuos voluminosos dentro de la misma región.

D3 reporta análogos de la proteína SP-B que consisten de una secuencia alternada de de residuos hidrofóbicos y residuos hidrofílicos, tales como K o R, pero el documento guarda silencio sobre el problema de auto-polimerización. Por lo consiguiente, una persona versada en la materia no tendría porque recurrir a las enseñanzas de D3 para solucionar el problema de auto-polimerización, ya que no hay ninguna sugerencia para insertar residuos cargados positivamente o residuos voluminosos dentro de la región 13 a 28 de la proteína SP-C para evitar dicha auto-polimerización.

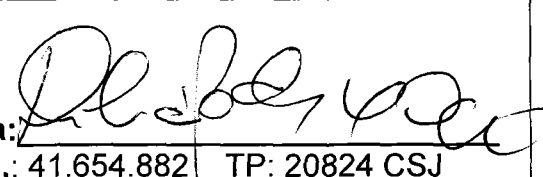
Además de evitar la auto-polimerización, los péptidos reivindicados poseen características favorables de estabilidad y plegamiento toda vez que los residuos neutros o hidrofóbicos introducidos en la región central promueven la formación de α -hélices, mientras los residuos de serina insertados en lugar de los residuos de cisterna contribuyen a la estabilidad de la molécula completa.

Así las cosas, un persona versada en la materia no habría esperado que los péptidos que tienen la secuencia general de la fórmula (I) tendrían propiedades mejoradas en relación con las propiedades presentadas por una copia sintética de la proteína nativa SP-C o un análogo de ella que tiene solo una de dichas características. Usualmente, cuando una secuencia de un péptido sufre algunas sustituciones, la actividad se reduce o pierde; así que solamente cuando la secuencia es construida y probada, como en este caso ocurre con la secuencia de la invención, es posible saber si la secuencia es activa y si la actividad es mejor que la de péptidos que tiene una secuencia diferente.

En este orden de ideas, no existe en el estado de la técnica ninguna información que sugiera que era posible la obtención de mejores análogos de la proteína SP-C mediante la sustitución de aminoácidos que propone el solicitante y que da lugar a la fórmula I revelada en la presente solicitud.

En vista de los argumentos expuestos, se solicita respetuosamente a la Oficina de

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE: ☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud		
2) SOLICITANTE	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐
	Dirección: Vía Palermo, 26/A, Parma, Italia	C.E. ☐ OTRO ☐
	Nacionalidad o Domicilio: Parma, Italia	NÚMERO _____
	Lugar de Constitución: Italia	
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐
	Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 00009307 ✓		
5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA: Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio.		
6) Comprobante de pago No. 05-75,155 Fecha: Sept. 28, 2005 ✓		
7) Anexos: ☒ Comprobante de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica		
8) Nombre: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u> Firma:  C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ		

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P.299

134
4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00009307 00000009 Folios: 12
Fecha (AMD): 2005-10-18 15:36:50
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800170000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 75,155
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35422047	28/09/2005	3,429,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

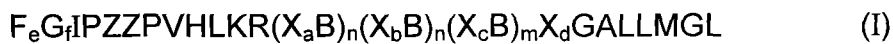
SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :



REIVINDICACIONES:

1. Análogos de SP-C CARACTERIZADOS PORQUE que tienen la fórmula general (I), de acuerdo al código de aminoácidos de una letra:



donde:

X es un aminoácido seleccionado a partir del grupo formado por I, L, Nle (norleucina);

B es un aminoácido seleccionado a partir del grupo formado por K, W, F, Y, y Ornitina;

Z es S y puede estar opcionalmente unida, vía enlaces ésteres, con grupos acilo que contienen de 12 a 22 átomos de carbono;

a es un entero de 1 a 19;

b es un entero de 1 a 19;

c es un entero de 1 a 21;

d es un entero de 0 a 20;

e es 0 o 1;

f es 0 o 1;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1,

n + m > 0;

f ≥ e; y

$(X_a B)_n (X_b B)_n (X_c B)_m X_d$ es una secuencia que tiene un máximo de 22 aminoácidos.

2. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE tienen la fórmula (Ia):



3. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE tienen la fórmula (Ib):



4. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE tienen la fórmula (Ic):

(Ic) FGIPSSPVHLKRX₄BX₁₁GALLMGL

5. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE tienen la fórmula (Id):

(Id) FGIPSSPVHLKRX₈BX₇GALLMGL

6. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE tienen la fórmula (Ie):

(Ie) FGIPSSPVHLKRX₁₁BX₄GALLMGL

7. Análogos de SP-C de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6 CARACTERIZADOS PORQUE los residuos Ser están acilados preferiblemente con grupos palmitoilo.

8. Análogos de SP-C de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 7 CARACTERIZADOS PORQUE B es Lisina o Fenilalanina y X es Leucina, Isoleucina o Norleucina.

9. Análogos de SP-C de acuerdo a la reivindicación 8 CARACTERIZADOS PORQUE están seleccionado a partir del grupo formado por:

SP-C (LKS)	FGIPSSPVHLKRLIL <u>K</u> LLLLKILLKLGALLMGL
SP-C (LKS) ₁	FGIPSSPVHLKRLILLKLLLLIKLLILGALLMGL
SP-C (LKS) ₂	FGIPSSPVHLKRLILKLLLLILLILGALLMGL
SP-C (LKS) ₃	FGIPSSPVHLKRLILLLLKLLILGALLMGL
SP-C (LKS) ₄	FGIPSSPVHLKRLILLLLLLLLIKLLILGALLMGL
SP-C (LFS)	FGIPSSPVHLKRLILFLLLLFILLFLGALLMGL

10. Un tensioactivo sintético CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos un análogo de SP-C de la fórmula (I) en una mezcla con lípidos y fosfolípidos.

11. Un tensioactivo sintético de acuerdo a la reivindicación 9 CARACTERIZADO PORQUE la mezcla de lípidos/fosfolípidos comprende DPPG, PG, PA.

12. Un tensioactivo sintético de acuerdo a las reivindicaciones 10 - 11 CARACTERIZADO PORQUE además comprende SP-B o un derivado activo del mismo o una polimixina.

13. Un tensioactivo sintético de acuerdo a las reivindicaciones 10 - 12 CARACTERIZADO PORQUE está en forma de solución, dispersión, suspensión, o polvo seco.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

159
158
1
2005-12-1
395

2020
Bogotá, D.C.,

17-299

Doctor
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
(Apoderado)
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A

ASUNTO	Radicación	00-9307
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	13317
	Folios	

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

1. Documentos estudiados:

En el presente estudio se tendrá en cuenta:

- Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 19),
- Las figuras de los folios 24 a 26
- Las nuevas reivindicaciones 1a 13(Folio: 156 A 158) que reemplazan las reivindicaciones 1a 13(Folio: 114 A 115) y no constituyen una ampliación de la materia reclamada inicialmente.
- Concepto técnico 813 de 9 de junio de 2005.
- Respuesta a concepto técnico 813 radicada el 26 de agosto de 2005.

La presente solicitud reivindica prioridad de estados unidos No MI99A00275 del 12 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

La solicitud presentada reclama protección para análogos del surfactante natural SP-C caracterizados porque tienen fórmula general $FeGfIPZZPVHLKR(XaB)(XbB)(XcB)mXdGALLMGL$, más específicamente 6 péptidos denominados (LKS), $(LKS)_1$, $(LKS)_2$, $(LKS)_3$, $(LKS)_4$, (LFS), en donde los residuos serina están asilados preferiblemente con grupos palmitoilo. También hace parte de la invención un tensioactivo sintético en solución, dispersión, suspensión o polvo seco, que comprende al menos una análogo de SP-C de los mencionados anteriormente en mezcla con lípidos y fosfolípidos tales como DPPG, PG Y PA más SP-B, un derivado o una polimixina.

El objeto de la invención se clasificó, de acuerdo con el IPC, así: A61K 38/16, C07K 14/00.

160
159
2

3. Claridad

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

La nueva reivindicación 11 reclama un tensioactivo sintético de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado por que la mezcla de lípidos/fosfolípidos comprende DPPG, PG, PA. Sin embargo, la reivindicación 9 no se refiere a un tensioactivo en mezcla con fosfolípidos, sino a análogos SPC denominados SPC-(LKS)₀₋₄. Al parecer esta cláusula sería dependiente de la reivindicación 10 y no de la 9.

Se sugiere efectuar las modificaciones pertinentes para que el capítulo reivindicatorio en su totalidad cumpla con el requisito de claridad.

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

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

Clara C. Castellanos de Jaimes
CLARA C. CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 DIC. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº:1948	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202063	FECHA 2005-12-05
-----------------------------	---	---------------------