



UNIVERSIDAD MANUELA BELTRAN

31
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-008901- -00003-0000

Fecha: 2007-10-22 15:23:48 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Bogota Septiembre 20 de 2007

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Área de Nuevas Creaciones
La Ciudad

ASUNTO: Respuesta Requerimientos

Cordial Saludo,

Con el ánimo de continuar los tramites de la Patente de invención "Proceso de elaboración de la Vacuna Biológica CIMT - 54 MELAVAC profiláctica y terapéutica para el melanoma maligno " con Numero de Radicación 07 - 008901 y dando respuesta al requerimiento con fecha de fijación en lista 23 Agosto 2007, hago entrega del Capitulo de Reivindicaciones con las observaciones del requerimiento.

Adicionalmente anexo copia del requerimiento en mención.

Agradezco su colaboración.

EDUARDO ENRIQUE RODRIGUEZ MUÑOZ

CC No 17.134.641

TP 16673

Proyecto: JAVM.

NIT. 860517647-5

**UNIVERSIDAD MANUELA BELTRAN
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES
GERENCIA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
GRUPO DE INVESTIGACIÓN SAPIENTIA**

PATENTE DE INVENCION

Título de la invención:

**PROCESO DE ELABORACIÓN DE LA VACUNA BIOLÓGICA CIMT-54 MELAVAC
PROFILÁCTICA Y TERAPÉUTICA PARA EL MELANOMA MALIGNO.**

Introducción

La inmunoterapia se considera en la actualidad el cuarto tratamiento contra el cáncer. Aunque todavía se encuentra en fase experimental en todo el mundo, las vacunas contra el cáncer son prometedoras como tratamiento con menos efectos secundarios, las cuales se están probando independientes de los tratamientos invasivos y también como complemento de los mismos.

Las vacunas son hoy en día una nueva alternativa terapéutica para contrarrestar no solo el cáncer sino la mayoría de las patologías crónicas infecciosas que afectan a la población mundial.

Se están elaborando una serie de vacunas, algunas todavía en experimentación preclínica, mientras que otras ya están siendo probadas en estudios clínicos (Fases I, II y III). Unas a partir de virus, otras recombinantes, genéticas, adoptivas, sintéticas y biológicas, todas ellas con el fin último de potencializar el sistema inmunológico, provocando una respuesta inmune y que éstas aprendan a distinguir entre lo propio y lo no propio.

Las vacunas terapéuticas en cáncer se fundamentan en la manipulación del sistema inmunológico con el objeto de complementar los tratamientos oncológicos tradicionales como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía radical o pueden obrar por sí solas provocando la respuesta específica inmune sobre las células tumorales. En la actualidad se encuentran en etapa de experimentación clínica diferentes tipos de vacunas a partir de interferones alfa, beta y gamma (INF a, b, g), interleucinas (IL-2), factores estimulantes de colonias (FEC) y anticuerpos monoclonales (AM) en diversos tipos de tumores.

La vacuna biológica CIMT-54 **MELAVAC** está constituida principalmente, por proteínas potencializadas a partir de sueros altamente ricos en interleucinas (IL-2) y citocinas (interferones), los cuales son utilizados como adyuvantes en la composición y efectividad de la vacuna, al igual que de algunos polipéptidos, que van a hacer que las metaloproteinasas (colagenasa), que son enzimas disolventes del colágeno que activan la metástasis en las células cancerígenas, puedan ser inhibidas a través de dichas proteínas de la vacuna, haciendo que se bloquee dicha metástasis y renovando el colágeno extracelular, que no solo no va a permitir que las células viajen a través de los vasos sanguíneos y/o de los linfáticos (metástasis), sino que ayude a producir suficientes anticuerpos (Ac) que van a detectar la célula cancerígena, sin dañar las células normales del organismo y a su vez potencializar el sistema inmune. De otra parte es interesante cómo dicha vacuna inhibe la angiogénesis del tumor, no permitiendo su nutrición y por tanto la necrosis e inhibición de la reproducción de dichas células tumorales.

Pero la característica de ésta vacuna biológica CIMT-54 **MELAVAC** consiste en atacar las células cancerígenas de un tipo específico de tumor. Para ello se vale de las proteínas del marcador tumoral específico, el cual es capaz de reconocer la célula cancerígena, identificarla a partir de un virus del tipo DNA, el cual sirve como vector para que reconozca un grupo de genes que dan respuesta en la diferenciación entre el reconocimiento de células sanas y patológicas e induce a la apoptosis celular.

De esta vacuna se han corroborado las propiedades físico-químicas utilizando técnicas moleculares para separar las proteínas de interés biológico en el desarrollo de la vacuna. Se han establecido estudios in vivo e in Vitro de dosis/respuesta, toxicidad y citotoxicidad, comprobando su seguridad y efectividad. Se ha determinado en ésta fase experimental que es más eficaz cuando se aplica in situ, directamente sobre el tumor.

El Melanoma Maligno

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que aparece cuando las células llamadas melanocitos se convierten en malignas. Estas células elaboran un pigmento llamado melanina, responsable del color de la piel, del pelo y del iris de los ojos. La melanina, por su parte, funciona como un fotoprotector evitando que la radiación solar dañe las estructuras o los tejidos del cuerpo.

Cuando la piel se expone al sol, los melanocitos producen más melanina como defensa contra la acción de los rayos ultravioleta (UV). Al impactar la radiación solar el melanocito, éste se divide de manera más rápida conformando unidades melánicas que oscilan entre 40 queratinocitos por un melanocito; de esta forma la producción de melanina se evidencia por un extensivo bronceado. Los lunares o pecas aparecen cuando los melanocitos crecen en grupo. Una persona suele tener entre 10 y 40 y, científicamente, se llaman nevus. Estos se clasifican en dos grupos: nevus congénitos, que pueden ser de nacimiento o aparecer con los años y nevus adquiridos, que se desarrollan a partir del año de nacimiento y pueden ser típicos o atípicos.

Los melanocitos se multiplican y en ocasiones se extienden a otras partes del organismo. Las metástasis se inician cuando un grupo pequeño de células del tumor primitivo es transportado a otra zona y se detiene en un órgano donde crece y produce un tumor semejante al original.

Para despejar las posibles dudas sobre la naturaleza maligna del tumor se utiliza la biopsia, que consiste en la extracción de una muestra del tejido tumoral para analizarlo. De esta manera se puede confirmar el diagnóstico y establecer un tratamiento adecuado.

Factores de riesgo

Aunque son diversos los factores que lo provocan, parece ser que la exposición a los rayos UVA, UVB y UVC del sol durante la vida; Se localiza en todo el cuerpo y se manifiesta por nuevos lunares que cambian de tamaño y aspecto.

Hay una serie de factores que aumentan el riesgo de padecer un melanoma, y éstos determinan que existan grupos de personas con mayor probabilidad de desarrollarlo.

Entre ellos cabe destacar:

- Tener la piel o el pelo claro
- Presencia de nevus atípicos
- Presencia de nevus en una cantidad superior a 40.
- Presencia de nevus congénitos.

- Tener antecedentes familiares de nevus atípicos, de melanoma o de ambas cosas.
- Haber sufrido una o más quemaduras severas por el sol, especialmente si se han producido en la infancia, pues el efecto de la radiación solar es acumulativa..
- Haber estado expuesto muchas horas a rayos ultravioleta aunque tenga la piel totalmente bronceada.

Diagnóstico

El sistema ABCD es una guía útil para identificar manchas en la piel que deberían ser consultadas por el médico:

- A. **Asimetría:** Las lesiones de melanoma suelen ser de forma irregular (asimétrica); los lunares benignos -no cancerosos- suelen ser redondeados (simétricos).
- B. **Borde:** Estas afecciones tienen a menudo bordes desiguales o irregulares (mellados o con muescas); los lunares benignos tienen bordes lisos.
- C. **Color:** Las lesiones presentan muchas sombras de marrón o negro; en los lunares benignos se aprecia una única mancha marrón.
- D. **Diámetro:** Normalmente tienen más de 6 milímetros de diámetro. Los lunares que no son peligrosos suelen medir menos.

Tratamiento

El tratamiento del melanoma depende del tipo y del estadio del tumor, así como de otros factores como el estado de salud y la edad del paciente. Existen cuatro tipos de tratamiento que pueden utilizarse de forma combinada:

- Cirugía: Es el tratamiento más común y consiste en la total extirpación del tumor junto a una parte del tejido sano que hay a su alrededor. De esta manera se evita que el cáncer se reproduzca en el caso de que haya invadido otras zonas cercanas. La cantidad de tejido extirpado depende de la profundidad y el grosor del melanoma.
- Quimioterapia: Consiste en la administración de fármacos anticancerígenos. Pueden combinarse varios fármacos para incrementar su eficacia, e incluso aplicarse localmente. Este tratamiento es de gran utilidad cuando el melanoma se ha extendido desde el lugar de origen a otras partes del cuerpo.
- Inmunoterapia: También llamada bioterapia o terapia biológica, consiste en aumentar las defensas naturales del cuerpo ante la enfermedad. De esta manera el sistema inmunitario de las personas afectadas se fortalece. Las sustancias más utilizadas son los interferones, sustancias naturales derivadas de los leucocitos que el propio cuerpo produce en pequeñas cantidades como reacción a ciertos estímulos (virus, toxinas, etc.). La más empleada es el interferón-alfa, que ha demostrado ser muy eficaz en los melanomas con alto riesgo de recaída.

Radioterapia: Se trata del uso de radiación de alta energía para destruir las células cancerígenas y detener su crecimiento. El tratamiento es local, lo cual significa que sólo afecta a las células de una zona determinada. En el caso del melanoma, únicamente se utiliza para tratar metástasis en los huesos o en el cerebro.

Campo de invención: Biotecnología

En la elaboración de la vacuna se utilizan proteínas tumorales, un virus ADN atenuado, células tumorales y proteínas biológicas que permiten la reactivación, modulación y potenciación de la respuesta inmune.

Composición de la vacuna

Ni los componentes, ni las concentraciones de la vacuna CIMIT-54 **MELAVAC** se pueden dilucidar todavía, debido a que ésta aún se encuentra en proceso de patente.

La preparación de la vacuna se realiza en varias fases y en tiempos diferentes con el propósito de prepararla con un adecuado control de calidad.

La vacuna está constituida por componentes biológicos:

1. Un **componente activo**, denominado E, que se obtiene a partir de sueros.
2. Se toman tres aminoácidos, denominados A, B y C, los cuales se preparan en una proporción peso/volumen (P/V) en agua destilada desionizada.
3. Un **coadyuvante** D, biológico preparado en proporción volumen/volumen (V/V) en agua destilada.
4. Una **proteína** Z de origen biológico preparada en proporción peso/volumen (P/V) en agua destilada.
5. Una **sustancia** F, con actividad bactericida, preparada en proporción volumen/volumen (V/V).
6. Una vez mezclados los componentes de la vacuna CIMIT-54 **MELAVAC**, se envasa y se refrigera a 4 grados centígrados.

Se realizan pruebas microbiológicas para mantener un control biológico de calidad de la vacuna CIMIT-54 **MELAVAC**.

Las investigaciones realizadas con la vacuna Biológica CIMIT-54 **MELAVAC** en la experimentación en humanos voluntarios con consentimiento informado y en células tumorales de Melanoma, estudio in Vitro, muestran los efectos terapéuticos de ésta, como son:

1. Potencializa el sistema inmunológico.
2. Su seguridad está caracterizada por tener predilección por las células tumorales, sin atacar las células normales del organismo, según los estudios de toxicidad y citotoxicidad.

En cuanto a los efectos terapéuticos de la vacuna experimental CIMIT-54 **MELAVAC**, se ha demostrado que:

- a. Bloquea la metástasis en estadios I y II del melanoma, disminuyendo la capacidad de éstas células para la mitosis, comprobado en estudios histopatológicos.
- b. Regresión del tumor con la aplicación de 6 dosis de la vacuna en un intervalo de tiempo de 1 a 3 meses, comprobado por patología.
- c. Llevar las células tumorales a la apoptosis, lo cual ha sido confirmado por patología. Toda la investigación ha sido corroborada por estudios histopatológicos que demuestran los efectos de la vacuna CIMIT-54 **MELAVAC**.

Presentación: Líquida-precipitada.

Envase: Monodosis en jeringa de insulina prellenada (0.2 ml)

Indicaciones

Reactiva, modula y potencializa la respuesta Inmune en pacientes con cáncer en las etapas I, II, demostrado en la experimentación clínica en fase I y por comprobar en las etapas III, IV. Además sirve como profiláctica para los pacientes que tengan antecedentes familiares (genéticos) de Melanoma Maligno.

Dosis: Se deben aplicar tres (3) dosis subcutáneas (Sc) de 0.1 ml con intervalo de 10 días entre cada una de ellas. Se ha comprobado experimentalmente que un refuerzo a los tres meses sirve para que actúe por un tiempo más prolongado, según estudios in vivo.

Contraindicaciones: Embarazo. Se ha comprobado el efecto teratógico de la vacuna en ratas. Vía oral pierde el efecto activo debido a su actividad enzimática y del PH digestivo.

Efectos secundarios: Produce anovulación en ratas hembras preadolescentes por inmadurez de su sistema hormonal, lo que indicaría que no se podría aplicar a mujeres menores de 10 años.

Reacciones Locales: Rash cutáneo, eritema local pasajero en la zona de aplicación. Prurito local.

Funciones de la vacuna CMT-54 MELAVAC

La vacuna CMT-54 **MELAVAC** potencializa la respuesta inmune y en principio su objetivo es reconocer y bloquear las células malignas, respetando las células sanas del organismo, a diferencia de las terapias invasivas.

Una vez ingresa al organismo, la vacuna cumple varias etapas:

1. Se absorbe a través de los linfáticos y de los vasos sanguíneos.
2. Llega a los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea).
3. Produce proliferación de los linfocitos B y T, gracias a que estimula su producción a partir de las proteínas que hay dentro de ella, generando nuevas células inmunitarias en la médula ósea, madurando linfocitos T y B, para que ataquen los antígenos específicos del tumor (AET).
4. Las células presentadoras de antígenos (CPA) son las encargadas de tomar parte de esas proteínas del tumor y las lleva a los Linfocitos ayudadores (Th), para que éstos las asimilen y las reconozcan, haciendo que se estimulen los linfocitos T citotóxicos (Tc), para que fagociten las células tumorales una vez sean reconocidas y así se aumenten a su vez los linfocitos B y produzcan anticuerpos circulantes, provocando una respuesta inmune, llevando al suicidio celular (apoptosis) a dichas células cancerígenas. Comprobado in vitro e in vivo.
5. El refuerzo de la vacuna CMT-54 **MELAVAC** logra hacer que la memoria inmunológica se mantenga activa por varios años para reconocer las células tumorales en caso de que quedaran algunas de ellas activas, evitando que se vuelva a producir la metástasis y así no colonicen en otros órganos distantes del tumor.
6. Se ha comprobado a nivel experimental (ratas Wistar), que la vacuna no altera la fisiología celular normal, lo cual se ha corroborado por estudios de patología, principalmente en hígado (pruebas TGO, TGP y Fosfatasa Alcalina)...

7. Se ha comprobado que el componente activo de la vacuna CIMT-54 **MELAVAC** desarrolla inmunidad activa en los animales de experimentación, con lo cual se comprueba su efecto a largo plazo (años).

Reivindicaciones

Preámbulo:

1. El objeto de la invención es el proceso de elaboración de una vacuna biológica denominada CIMT-54 **Melavac**, diseñada y desarrollada a partir de proteínas potencializadas; tres aminoácidos han sido mezclados formando una solución con el fin último de provocar inmunidad humoral y bloquear la enzima collagenasa, causante de la metástasis de las células cancerígenas del melanoma maligno.
2. Los componentes de la vacuna CIMT-54 **Melavac** van a producir inmunidad celular, llevando la célula tumoral maligna a la apoptosis.
3. Se han utilizado adyuvantes de tipo proteínico y viral, prescindiendo de los adyuvantes convencionales (Ej. Hidróxido de AL).
4. Lo novedoso de la vacuna CIMT-54 **Melavac**, tiene que ver con la preparación de sus componentes los cuales han demostrado su seguridad (fase clínica I), así como también su eficacia (fase clínica II) en estadios I y II del melanoma maligno.

5. Características Técnicas

La vacuna CIMT-54 **Melavac** está caracterizada por:

1. Un componente activo, a partir de proteínas obtenidas a partir de sueros en los que se encuentra el Antígeno Asociado al Tumor (AAT), el cual va a ser identificado por las células presentadoras de antígenos (CPA) y que luego va a ser presentado a los linfocitos T (Th y T citotóxicos) para que actúen en contra de las células tumorales específicas, aumentando la inmunidad humoral y celular.
2. Un solvente que es agua bidestilada, desionizada que sirve como vehículo para la solución.
3. Dos adyuvantes biológicos, que son proteínas que aumentan la respuesta inmune, los cuales son extraídos de sueros potencializados, ricos en Anticuerpos (AC) e interferones (INF) beta y gamma.
4. Dichas proteínas hacen que se aumente la inmunogenicidad, produciendo una respuesta inmune a partir de interferones (INF beta y gamma), aumentando los linfocitos B (inmunidad humoral) y los linfocitos T ayudadores (Th) y linfocitos T citotóxicos (Tctx) (Inmunidad celular), que permiten bloquear y destruir la célula cancerígena.
5. Un virus ADN atenuado, que actúa como vector capaz de bloquear el ADN de la célula cancerígena, provocando su destrucción (apoptosis) y así mismo, provocar un aumento de los INF alfa y gamma, los cuales van a aumentar los linfocitos B, T y la producción de las NK.
6. Se reivindica la seguridad de la vacuna CIMT-54 **Melavac-54** en el estudio en fase clínica I, al no producir toxicidad a la dosis evaluada in Vitro e in vivo, corroborado por estudios histopatológicos.

7. Se reivindica su eficacia (fase clínica II) demostrada en pacientes con melanoma maligno en etapa II del cáncer.

Resumen

Las investigaciones realizadas con la vacuna Biológica CIMT-54 **Melavac** en las fases clínicas I y II, muestran los efectos de ésta, como son:

1. Reactivación, modulación y potencialización del sistema inmunológico.
2. Su **seguridad** está caracterizada por respetar las células normales (sanas) del organismo, atacando solamente las células tumorales.
3. Los efectos secundarios han sido catalogados como leves, como eritema y dolor pasajero en el sitio de inoculación.
4. La vacuna CIMT-54 **Melavac** bloquea la metástasis de las células tumorales al inhibir la enzima colagenasa, disminuyendo la capacidad para la mitosis y ocasionando la apoptosis.

Toda la investigación ha sido corroborada por estudios histopatológicos y pruebas de hematología que demuestran in Vivo los efectos de la vacuna CIMT-54 **Melavac**.