

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-248567- -6	FECHA: 2015-12-02 08:28:47
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Asunto: Radicación: 13-248567- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 14630
Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/CU2012/000002				
Fecha de Presentación Internacional	27/09/2012				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 13- 248567 -00000-0000	21/Octubre/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13- 248567 -00000-0000	21/Octubre/2013
	Radicado N° 13- 248567 -00005-0000	04/Agosto/2015
Dibujos:	Radicado N° 13- 248567 -00000-0000	21/Octubre/2013
Secuencias:	Radicado N° 13- 248567 -00000-0000	21/Octubre/2013
Prioridad:	CU 2011/0067	21/Marzo/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 63 a 69 del Radicado N° 13-248567-00005-0000, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 13-248567 -00005-0000.

Título de la solicitud: "PÉPTIDOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA Y ANTIANGIOGÉNICA"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar agentes antitumorales más potentes y selectivos dirigidos al tratamiento de diferentes tumores que permitan sustituir o complementar los métodos de diagnóstico y terapias del cáncer existentes, en individuos que lo necesitan.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona péptidos cíclicos con propiedades antitumorales y antiangiogénicas. Se aborda el diseño y obtención de estos compuestos cíclicos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 038/008, A61K 038/010, C07K 007/006, C07K 007/008

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1- La reivindicación 1 no presenta sustento en el capítulo descriptivo para todos los polipéptidos cíclicos definidos a partir de los segmentos a – c, debido a que está definida por una formula general típica del tipo: A-B-C-D donde las definiciones de X^1 a X^4 , X^{-1} a X^{-5} , X^{+1} a X^{+4} , dan lugar a una gran variedad de péptidos cíclicos, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probados por la solicitante. Específicamente en el caso de X^1 , X^3 , X^4 , X^{-2} , X^{-4} , X^{+2} , X^{+3} , no se presenta sustento en la descripción para la ciclización de péptidos que involucren la incorporación de aminoácidos no naturales, ya que como se evidencia en la tabla 5, la ciclización de los péptidos es introducida preferentemente mediante enlaces amida entre las cadenas laterales de los aminoácidos Lys y Asp/Glu (Péptidos 5 – 16, 19 – 22, 40 – 43) o entre la cadena lateral de Lys y el grupo carboxilo terminal (péptido 32), y a través de la introducción de puentes disulfuro (péptidos 1 – 4, 17 – 18, 23 – 31, 33 – 39, 44 – 50); y no a partir de aminoácidos especiales o no naturales, cuya cadena lateral comprende el grupo funcional sulfhidrilo, amino o carboxilo. Además se indica que X^1 , puede ser una secuencia seleccionada entre el grupo compuesto por un tetrapéptido, un pentapéptido, y un hexapéptido de los cuales únicamente se presenta sustento en la descripción (tabla 5), para aquellos péptidos conectados por un tetrapéptido de secuencias dSer-Pro-Thr-Pro (péptido 65), Thr-Pro-(dAla)-Gln (péptido 68), Arg-Pro-(dAla)-Gln (péptido 69), dAla-Pro-Thr-Pro (péptido 70), Gly-Pro-Thr-Pro (péptido 71), Thr-Pro-Gly-Gln (péptido 72) y Arg-Pro-Gly-Gln (péptido

73); y por el pentapéptido (Arg o Lys)-(Arg o Lys)-Pro (péptidos 76 - 77). Cabe resaltar que los términos “aminoácido no natural”, “tetrapéptido”, “pentapéptido”, y “hexapéptido” son definiciones de compuestos muy amplias, las cuales abarcan un sin número de posibilidades estructurales, por lo cual se le sugiere a la solicitante restringir el objeto reclamado a una generalización razonable de péptidos cíclicos que comprendan los aminoácidos no naturales mencionados en las tablas 6 y 7, y a las secuencias de tetrapéptidos y pentapéptidos que presentan sustento en la descripción.

- 2- Las reivindicaciones 8 – 11 no son claras porque definen un péptido cíclico en términos de alternativas frente a su estructura, al indicar que el extremo N – terminal o un extremo C – terminal de dicho péptido se encuentra enlazado covalentemente al grupo acetilo; al aminoácido piroglutámico; a un lípido o a un polímero y el enlace se establece directamente, y que dicho enlace covalente comprende el grupo sulfhidrilo; el grupo amino o el grupo carboxilo por medio de un grupo espaciador, y no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa. Se le recomienda al solicitante caracterizar los péptidos representativos que comprenden cada uno de los diferentes tipos de ciclo/enlace, tal y como se evidencia en la tabla 5, a partir la secuencia de aminoácidos correspondiente con su respectivo SEQ ID NO. Se le recuerda a la solicitante que un péptido se debe caracterizar a partir de la secuencia de aminoácidos completa que lo constituye, con su respectivo SEQ ID NO, y no es correcto definirlo a partir de alternativas frente a los componentes estructurales que lo conforman, ni definiciones moleculares tan generales; ya que de esta manera no es posible distinguir la invención del estado de la técnica.
- 3- Las reivindicaciones 13 – 15 no son claras porque definen un péptido cíclico en términos de alternativas frente a su estructura, al indicar que X^1 , X^3 , X^4 , X^{-2} , X^{-4} , X^{+2} o X^{+3} son seleccionados de un grupo compuesto de 53 opciones, los cuales corresponden a aminoácidos especiales susceptibles de ser utilizados de manera análoga a los residuos Lys y Asp/Glu y Cys, como se muestra en las tablas 6 y 7. Se recomienda a la solicitante especificar claramente los aminoácidos especiales utilizados en la ciclización de los péptidos, desarrollados y caracterizar las respectivas sustituciones con la respectiva SEQ ID NO.
- 4- Las reivindicaciones 17 - 21 no son claras porque caracterizan una composición farmacéutica en términos de su resultado alcanzar, que da cuenta de la actividad farmacocinética, bio distribución y procesos de obtención de los péptidos reclamados, indicando que estos forman parte de sistemas de liberación controlada y sistemas que pertenecen al campo de la nanobioteconología, en la que dichos sistemas de liberación controlada pueden estar formando liposomas; o pueden estar formando microesferas; o pueden formar estructuras autoensambladas con los péptidos; y no se define la composición a partir de sus características técnicas esenciales. Se le recuerda a la solicitante que una composición corresponde a un sistema de entrega farmacéutico, en el cual se debe ser definir claramente su principio activo al igual que sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones propias de dicha composición.
- 5- Las reivindicaciones 22 y 23 no son claras ya que definen una composición farmacéutica en términos referentes a los nombres comunes de los compuestos combinados en el sistema de entrega farmacéutico, al indicar que comprende un agente seleccionado del grupo compuesto por una partícula semiconductor, un agente paramagnético o súper – paramagnético, y un radioisótopo, y no se encuentra definida a partir de sus características técnicas esenciales, especificando los ingredientes, excipientes y cantidades o proporciones propias de dicha composición. Se le recuerda a la solicitante que una composición debe ser definida a partir de sus características técnicas esenciales, especificando los ingredientes, excipientes y cantidades o proporciones propias de dicha composición.

6- Las reivindicación 23 no es clara porque su encabezado hace referencia al uso de una composición farmacéutica en el diagnóstico del cáncer, lo cual entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 (d) D 486. Se le recomienda a la solicitante eliminar dicha referencia. Adicionalmente se define en términos de que comprende un agente para imagen seleccionado del grupo compuesto por un agente paramagnético o súper paramagnético, tales como un complejo péptido – ión metálico, y solo se reporta evidencia con pruebas técnicas de la realización de un complejo vector magnético a partir de nano partículas de óxido de Fe, como se especifica en el ejemplo 19. Se le sugiere a la solicitante restringir el alcance de la reivindicación a los compuestos que comprenden el agente para imagen seleccionado y de los cuales se presentan pruebas técnicas concretas del potencial terapéutico que generan.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no proporciona una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes, porque no muestra evidencia experimental de la evaluación de la actividad antitumoral de todos los péptidos cíclicos optimizados reclamados en el capítulo reivindicatorio, los cuales se encuentran relacionados en la tabla 5. Además como se muestra el ejemplo 12, la evaluación de la actividad antitumoral de los péptidos cíclicos que mimetizan la estructura de la región activa de p25, únicamente se realizó en los cuatro primeros péptidos de la tabla 5 (codificados para los ensayos como: A08P25s-s, A09P28s-s, J08P46s-s y J08P48s-s), cuyos resultados no pueden ser extrapolados a la amplia variedad estructural de los péptidos divulgados en la tabla 5.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, debido a que el péptido cíclico caracterizado porque comprende una secuencia aminoácida reclamada en la reivindicación 1, se encuentra definido por una formula general típica del tipo: A-B-C-D. Es decir la estructura no presenta un único concepto común inventivo que relacione el grupo de elementos reclamados, por lo que se presenta hipervariabilidad estructural.

De esta manera no existe un concepto común inventivo entre los elementos relacionados en las secuencias aminoácidas, ya que las definiciones de X^1 a X^4 , X^{-1} a X^{-5} , X^{+1} a X^{+4} , dan lugar a una gran variedad de péptidos cíclicos y se encuentran tantos grupos inventivos sin perjuicio de los demás que la solicitante pueda detectar, impidiendo la comparación con el estado de la técnica y por lo tanto el examen de patentabilidad.

Lo descrito anteriormente se evidencia debido a que las secuencias aminoácidas que comprenden el péptido cíclico puede comprender los siguientes elementos:

a) Segmento cuya secuencia de aminoácidos es: X^1 -Asn -Thr - X^2 -Arg -Asp- Phe - X^3 - X^4

X^1 es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Ser, Cys, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural o una secuencia seleccionada entre el grupo compuesto por un tetrapéptido, un pentapéptido, y un hexapéptido.

X^2 es un aminoácido Gly o D – Ala.

X^3 es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Leu, Cys, Lys, Aps, Glu y un aminoácido no natural.

X^4 es un aminoácido seleccionado entre el grupo compuesto por Ser, Cys, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural.

b) Segmento cuya secuencia de aminoácidos es: X^{-5} -Asp-Thr-Val- X^{-4} - X^{-3} - X^{-2} - X^{-1}

X^{-1} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Asn, D – Asp, D – Glu, D – Gln y D – Ala.

X^{-2} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Phe, Cys, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural.

X^{-3} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Gly y D – Ala.

X^{-4} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Tyr, Cys, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural.

X^{-5} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Gly y D – Ala.

c) Segmento cuya secuencia de aminoácidos es: Thr - X^{+1} X^{+2} , Thr - X^{+1} - X^{+2} - X^{+3} y Thr - X^{+1} - X^{+2} - X^{+3} - X^{+4}

X^{+1} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Thr, Gly y Ala

X^{+2} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Ser, Asn, Cys, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural.

X^{+3} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Cys, Gln, Arg, Asn, Lys, Asp, Glu y un aminoácido no natural.

X^{+4} es un aminoácido seleccionado del grupo compuesto por Gln, Arg, Asn y Lys

Además al afirmar que la secuencia de aminoácidos representada en a) puede ser la secuencia de un tetrapéptido, un pentapéptido o un hexapéptido, aumenta las posibilidades estructurales de dicho péptido cíclico.

Se sugiere a la solicitante que incluya elementos estructurales fijos en la estructura reclamada, de esta forma se podrá establecer con claridad el concepto común inventivo y sus diferencias con el estado de la técnica, lo cual es imposible con la estructura reclamada por la presente solicitud.

De acuerdo a las características estructurales establecidas en la reivindicación 1, los grupos inventivos pueden estar definidos por las siguientes características esenciales:

- I. Péptidos cíclicos que comprenden la introducción de puentes disulfuro (Péptidos 1 – 4, 17 – 18, 23 – 31, 33 – 39, 44 – 50, Tabla 5 de la descripción).
- II. Péptidos cíclicos que comprenden enlaces amida entre las cadenas laterales de los aminoácidos Lys y Asp/Glu (Péptidos 5 - 16, 19 - 22, 40 - 43, Tabla 5 de la descripción).
- III. Péptido cíclico que comprende enlaces amida entre la cadena lateral de aminoácidos Lys y el grupo carboxilo terminal (Péptido 32, Tabla 5 de la descripción).

Se le aclara a la solicitante que en el capítulo descriptivo solo existe sustento para el grupo inventivo (I), ya que específicamente la evaluación de la actividad antitumoral de los péptidos

cíclicos que mimetizan la estructura de la región activa de p25, únicamente se realizó en los cuatro primeros péptidos de la tabla 5 los cuales presentan la siguiente secuencia común de aminoácidos base “NTGRDF”, y se encuentran codificados para los ensayos como: A08P25s-s, A09P28s-s, J08P46s-s y J08P48s-s.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 21 de marzo de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006005268	“Composición farmacéutica conteniendo fragmentos polipeptídicos de serralisinas”	19/Enero/2006
D3	US6025466	“Cyclic hepta-peptide derivative from colonial ascidians, Lissoclinum sp.”	15/Febrero/2000

El documento D1¹ divulga composiciones que contienen fragmentos polipeptídicos derivados de las serralisinas, con mayor efecto anti – proliferativo que las moléculas de serralisinas integras, y las combinaciones de estos fragmentos con prodigiosinas, las cuales potencian de manera selectiva la actividad biológica de estas combinaciones (Pág. 6, párr. [0003]). Los polipéptidos divulgados presentan efecto apoptótico sobre células cancerígenas, que involucran organelos celulares como las mitocondrias, microtúbulos y la fragmentación del ADN, amplificando la señal de apoptosis empleando bajas dosis de dichas composiciones (Pág. 6, párr. [0004]).

El documento D3² divulga un heptapéptido cíclico, el cual presenta actividad antitumoral aislado a partir de *Lissoclinium sp* (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Péptidos cíclicos con actividad antineoplásica y antiangiogénica que se caracterizan porque su secuencia aminoacídica se selecciona dentro del grupo compuesto por las secuencias SEQ ID NO: 1 – 76, donde dicho péptido comprende:*” (Radicado N° 13- 248567 -00005-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Péptidos cíclicos con actividad antineoplásica y antiangiogénica	Fragmentos polipeptídicos de serralisinas caracterizados porque fragmentos derivados, variantes génicas o sintéticas de estos, inducen efectos anti – tumorales terapéuticos (Pág. 40, Rv. 6 y 7).	Ciclización de péptidos lineales con actividad biológica antitumoral, útiles en el tratamiento del cáncer (Col. 8, ln. 35 – 63),

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006005268&KC=&locale=en_EP&FT=E

2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6025466A&KC=A&FT=D>

	Presentan amplio espectro de acción citotóxica sobre líneas de células malignas (Pág. 3, párr. [0002] - [0003]).	
Seleccionados dentro del grupo de secuencias SEQ ID NO: 1 - 76	Secuencia de aminoácidos de serralisinas SEQ ID NO: 1 presenta un 90% de identidad y 100% de cobertura respecto a la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (ver alineamientos).	No registra
a) Segmento cuya secuencia aminoácida es : X^1-Asn-Thr-X^2-Arg-Asp-Phe-X^3-X^4 en donde: X^1 es Ser X^2 es Gly X^3 es Leu X^4 es Ser	Secuencia de aminoácido de serralisinas SEQ ID NO: 1 presenta un 90% de identidad y 100% de cobertura respecto a la SEQ ID NO: 3 de la solicitud (ver alineamientos) (Pág. 40, Rv. 6). Fragmento de la SEQ ID NO: 1 en las posiciones 42 – 61 comprende la secuencia de aminoácidos: Ser-Asn-Thr-Gly-Arg-Asp-Phe-Leu-Ser	No registra
b) Segmento cuya secuencia de aminoácidos es: X^5-Asp-Thr-Val-X^4-X^3-X^2-X^1 X^1 es Asn X^2 es Phe X^3 es Gly X^4 es Tyr X^5 es Gly	Secuencia de aminoácido de serralisinas SEQ ID NO: 2 presenta un 95% de identidad y 100% de cobertura respecto a la SEQ ID NO: 18 de la solicitud (ver alineamientos) (Pág. 40, Rv. 6). Fragmento de la SEQ ID NO: 2 en las posiciones 42 – 61 comprende la secuencia de aminoácidos: Gly-Asp-Thr-Val-Tyr-Gly – Phe – Asn Secuencia de aminoácido de serralisinas SEQ ID NO: 11 (Listado de secuencias) que comprende el fragmento de secuencia: Gly-Asp-Thr-Val-Tyr-Gly – Phe – Asn	No registra
c) Segmento cuya secuencia de aminoácidos es: Thr-$X^1$$X^{+2}$ X^1 es Gly X^{+2} es Asp	Secuencia de aminoácido de serralisinas SEQ ID NO: 11 (Listado de secuencias), que comprende el fragmento de secuencia: Thr-Gly-Asp	No registra
d) Enlace covalente	No Registra	Ciclización de péptidos lineales a través de procedimientos de rutina (Col. 2 y 5).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 puesto que divulga un polipéptido de regresión tumoral mediada por infección que se denomina p25 anti – proliferativo que inhiben de manera significativa la diferenciación o maduración de las células endoteliales, indicando que los polipéptidos aislados presentan actividad anti – angiogénica y efecto directo sobre células tumorales (Pág. 6, párr. [0006]). Se demuestra que la combinación de fragmentos polipeptídicos de la familia de las serralisinas, con las prodigiosinas son más potentes y selectivas que cuando son empleadas de manera independiente como agentes anti cancerígenos. Estos

polipéptidos pueden ser empleados en la obtención de toxinas o inmunotoxinas recombinantes para la profilaxis y terapias del cáncer y otras enfermedades que involucren proliferación celular de células endoteliales (Pág. 7, párr. [0002]). Se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos de serralisina con prodigiosina que aumentan significativamente el efecto inhibitorio con respecto a su efecto de forma independiente (Pág. 18, ejemplo 7).

Adicionalmente el documento D1 divulga fragmentos de serralisinas denominados ARA1, ARA2, ARA3 y ARA4, caracterizados por las secuencias SEQ ID NO: 1- 4, los cuales comprenden algunas de las secuencias reclamadas por la solicitante en el desarrollo de péptidos cíclicos (ver alineamientos), y son capaces de inducir efectos antitumorales terapéuticos o preventivos en un organismo receptor (Pág. 40, Rv. 6).

Query: SEQ ID NO: 2 de la solicitud
Sbjct: SEQ ID NO: 1 de D1

US_2011_0218138_A1_1

Sequence ID: lcl|Query_184821 Length: 258 Number of Matches: 1

Range 1: 42 to 61 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
57.5 bits(128)	6e-16	18/20(90%)	18/20(90%)	0/20(0%)

Query 1 GDTVYGFNCNTGRDFLCTTS 20
GDTVYGFN NTGRDFL TTS
Sbjct 42 GDTVYGFNSNTGRDFLSTTS 61

Query: SEQ ID NO: 3 de la solicitud
Sbjct: SEQ ID NO: 1 de D1

US_2011_0218138_A1_1

Sequence ID: lcl|Query_233267 Length: 258 Number of Matches: 1

Range 1: 42 to 61 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
49.8 bits(110)	2e-13	18/20(90%)	18/20(90%)	0/20(0%)

Query 1 GDTVCGFNSNTGRDFCSTTS 20
GDTV GFNSNTGRDF STTS
Sbjct 42 GDTVYGFNSNTGRDFLSTTS 61

Query: SEQ ID NO: 18 de la solicitud
Sbjct: SEQ ID NO: 2 de D1

US_2011_0218138_A1_2

Sequence ID: lcl|Query_48523 Length: 257 Number of Matches: 1

Range 1: 42 to 61 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
55.8 bits(124)	2e-15	19/20(95%)	19/20(95%)	0/20(0%)

Query 1 GDTVYGCNSNTGRDFLSTTS 20
GDTVYG NSNTGRDFLSTTS
Sbjct 42 GDTVYGFNSNTGRDFLSTTS 61

En cuanto al documento D3 divulga la metodología para la ciclización del péptido lineal derivado de L-Pro-Phe-Tzn.L-L-Dat-L-Das-L-Ile-L-Ala derivado de *Lissoclinium sp.* , donde Tzn.Phe es tiazolina fenilalanina, Dat es dimetilaliltreonina, y Das es dimetilalilserina (Col. 2, ln. 49 – 60).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los polipéptidos divulgados en el documento D1 consiste en que los péptidos reclamados son cíclicos, ya que comprenden aminoácidos que se encuentran enlazados por medio de enlaces covalentes y

constituyen una mínima unidad funcional activa del polipéptido p25 divulgado en el documento D1.

El efecto que logra el incluir la ciclización de un polipéptido lineal, es reducir significativamente la flexibilidad estructural intrínseca, con el objetivo de aumentar la afinidad de unión al receptor.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer polipéptidos cíclicos con actividad antineoplásica y antiangiogénica, útiles para la terapia del cáncer o el tratamiento de desórdenes de proliferación celular no deseada”.

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba las metodologías para la ciclización de péptidos lineales con actividad biológica antitumoral, útiles en el tratamiento del cáncer (Col. 8, ln. 35 – 63), los cuales corresponden a procedimientos de rutina divulgados ampliamente en el estado de la técnica (Col. 2 y 5).

Cabe destacar que aunque el solicitante desarrolló péptidos cíclicos a partir de un polipéptido derivado de regresión tumoral mediada por infección conocido como p25 divulgado en el documento D1, el cual presenta un efecto antiangiogénico y un efecto directo sobre células tumorales; no se presenta evidencia experimental para la evaluación de la actividad antitumoral para todos los péptidos cíclicos reclamados mediante una formula general tipo A-B-C-D. En este caso el alcance de la invención divulgada se limita exclusivamente a los resultados obtenidos en los ensayos de actividad antitumoral para los cuatro primeros péptidos modelo seleccionados de la tabla 5, y (ejemplo 12 y 13) de los cuales se reconoce un efecto técnico mejorado respecto al péptido CIGB – 370r (Figuras 16 – 20), denominado en el documento D1 como el péptido p25, en cuanto a su capacidad de incrementar significativamente la sobrevida de los animales tratados y evidenciar su efectividad en el tratamiento de tumores sólidos a distancia. También se reconoce que los polipéptidos cíclicos fueron capaces de incrementar la sobrevida, de manera significativa respecto a los péptidos lineales (Figura 19), gracias a las ventajas estructurales que genera la conformación de una estructura cíclica, entre las que se destaca la reducción de la flexibilidad estructural y el aumento de la afinidad de unión al antígeno. Sin embargo es imperativo recalcar que el objeto de la solicitud abarca un gran número de polipéptidos cíclicos reclamados (Tabla 5), de los cuales no se tiene evidencia experimental que muestren la actividad terapéutica deseada y se hace necesario que el efecto técnico mejorado en cuanto su actividad antineoplásica y antiangiogénica sea asociado a todas las moléculas reivindicadas, para considerar que la solicitud presenta nivel inventivo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para la ciclización de péptidos lineales biológicamente con actividad antitumoral, útiles en el tratamiento del cáncer (Col. 8, ln. 35 – 63), divulgados en el documento D3, y los polipéptidos derivados de regresión tumoral mediada por infección como el p25, los cuales presentan un efecto antiangiogénico y un efecto directo sobre células tumorales divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 - 28 no mencionan alguna característica que haga inventivo el polipéptido cíclico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006/005268	1 - 28	Nivel inventivo
D3	US6025466	1 - 28	Nivel inventivo

10.Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio.

En referencia al argumento de la solicitante según el cual el nuevo pliego reivindicatorio, es claro debido a que todos los péptidos cíclicos objeto de protección se encuentran debidamente soportados en la descripción, este Despacho se permite reiterar que la solicitud no presenta sustento en el capítulo descriptivo para todos los polipéptidos cíclicos reclamados a partir de los segmentos a – c, debido a que se definen por una formula general típica del tipo: A-B-C-D donde las definiciones de X^1 a X^4 , X^{-1} a X^{-5} , X^{+1} a X^{+4} , dan lugar a una gran variedad de péptidos cíclicos, de los cuales solo unos cuantos fueron obtenidos y probados por la solicitante. Específicamente en el caso de X^1 , X^3 , X^4 , X^{-2} , X^{-4} , X^{+2} , X^{+3} , no se presenta sustento en la descripción para la ciclización de péptidos que involucren la incorporación de aminoácidos no naturales, ya que como se evidencia en la tabla 5, la ciclización de los péptidos es introducida preferentemente mediante enlaces amida entre las cadenas laterales de los aminoácidos Lys y Asp/Glu (Péptidos 5 – 16, 19 – 22, 40 – 43) o entre la cadena lateral de Lys y el grupo carboxilo terminal (péptido 32), y a través de la introducción de puentes disulfuro (péptidos 1 – 4, 17 – 18, 23 – 31, 33 – 39, 44 – 50); y no a partir de aminoácidos especiales o no naturales, cuya cadena lateral comprende el grupo funcional sulfhidrilo, amino o carboxilo. Además se indica que X^1 , puede ser una secuencia seleccionada entre el grupo compuesto por un tetrapéptido, un pentapéptido, y un hexapéptido de los cuales únicamente se presenta sustento en la descripción (tabla 5), para aquellos péptidos conectados por un tetrapéptido de secuencias dSer-Pro-Thr-Pro (péptido 65), Thr-Pro-(dAla)-Gln (péptido 68), Arg-Pro-(dAla)-Gln (péptido 69), dAla-Pro-Thr-Pro (péptido 70), Gly-Pro-Thr-Pro (péptido 71), Thr-Pro-Gly-Gln (péptido 72) y Arg-Pro-Gly-Gln (péptido 73); y por el pentapéptido (Arg o Lys)-(Arg o Lys)-Pro (péptidos 76 - 77).

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 (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-12-09

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL RADICADO N° 13-248567-00005-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Cyclic peptides, cyclised peptides, antitumoral activity, inhibit celular proliferation, antineoplastic and angiogenic activities, <i>Serratia marcescens</i> .				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 038/008, A61K 038/010, C07K 007/006, C07K 007/008				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patentscope		Google/patents				
NCBI		ScienceDirect				
Espacenet		PatBase				
Lens						
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EPO	04/10/2012	WO2006005268	1 - 26	Nivel inventivo	X	
		WO2007022557	1 - 26	Documento tipo A		X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US5112944						
US5858971						
US5962409						
US5672584						
US6025466						
US6333308						
US6656905						
US2005159346						
US2013172270						
US2014112976						
RUCKLE T <i>et al.</i> , 1999. Tetrahedron, vol. 55, pag. 11281-11288. Pseudo-prolines in cyclic peptides: Conformational stabilisation of cyclo[Pro-Thr($\psi^{Me, Me}$ pro)-Pro]						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
SEQ ID NO: 2		Secuencia de aminoácidos de serralisinas SEQ ID NO: 1 de WO2006005268 presenta un 90% de identidad y 100% de cobertura.				
		Secuencia de aminoácidos de				

66) Family number: 49151510 (US2013172270A)

© PatBase

Title: RGD-CONTAINING **CYCLIC PEPTIDES**

Abstract: Source: US2013172270A The present invention is drawn to **cyclic** RGD **peptides** linked via a disulfide bond, where the terminal cysteines are preferably in the D configuration. These **peptides** target alphavbeta3 integrin on tumor cells and neovasculatures and function as targeting agents for tumor diagnostic imaging and therapy. Compared with the commonly used RGD ligands, compounds of the present invention have improved targeting efficacy and lower nonspecific binding to normal organs. Moreover, the compounds of the present invention can be functionalized to conjugate imaging payload without decreasing binding strength.

Classifications:

International (IPC 8-9): A61K38/04 A61K38/12 C07K14/78 C07K7/50 C07K7/64 (Advanced/Invention);

A61K38/00 (Advanced/Non-invention)

CPC: C07K7/64 A61K38/00 C07K14/78

European: K61K38/00

US: 435/375 514/21.1 530/317



67) Family number: 51991950 (US2014112976A)

© PatBase

Title: **CYCLIC PEPTIDES** WITH AN ANTI-NEOPLASIC AND ANTI-ANGIOGENIC ACTIVITY

Abstract: Source: US2014112976A The present invention comprises **cyclic peptides** bearing antitumor and antiangiogenic properties, as well as their corresponding pharmaceutically-suitable salts and also pharmaceutical compositions containing it. These **cyclic peptides** are used to prepare medicines for human and/or veterinary therapeutics, and additionally in diagnosis. These compounds can be used to detect, monitor and/or control a range of cellular proliferation-related disorders, such as oncological diseases and undesired angiogenesis. Moreover, they can be included as part of controlled release systems, and used more precisely in the field of nanobiotechnology, either because of their self-assembly capacity or as part of other systems.

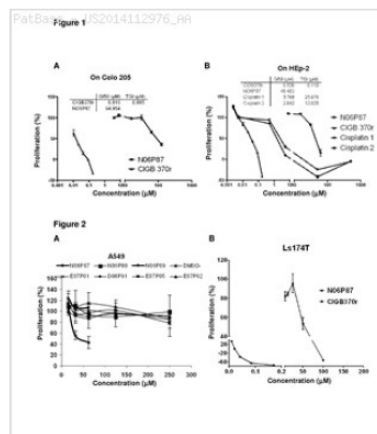
Classifications:

International (IPC 8-9): A61K31/4025 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/10 A61K38/12 A61K39/00 A61K45/06 A61K49/00 A61K51/00 A61K9/127 A61K9/14 A61P35/00 A61P43/00 A61P9/00 C07K11/02 C07K14/24 C07K4/00 C07K7/06 C07K7/08 C07K7/50 C07K7/64 (Advanced/Invention)

CPC: A61K38/12 C07K7/64 A61K31/4025 A61K45/06 A61K38/00 C07K7/06 C07K7/08 A61K9/0019 A61K9/127 A61K9/5031 A61K47/48215

European: C07K7/06 C07K7/08

US: 424/450 424/489 514/19.9 530/321



15) Family number: 20412873 (US5962409A)

© PatBase

Title: Somatostatin-analogous **cyclic peptides** with inhibitory activity on growth hormone

Abstract: Source: US5962409A PCT No. PCT/EP96/03149 Sec. 371 Date Jan. 14, 1998 Sec. 102(e) Date Jan. 14, 1998 PCT Filed Jul. 17, 1996 PCT Pub. No. WO97/05167 PCT Pub. Date Feb. 13, 1997Cyclic **peptides** of general formula (I), wherein the groups are as described in the disclosure, having inhibitory activity on growth hormone. The **peptides** of formula (I) have also anticancer activity.

Classifications:

International (IPC 8-9): A61K31/00 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/31 A61K51/00 A61K51/08 A61P35/00 A61P5/00 A61P5/08 C07K14/655 C07K7/06 (Advanced/Invention);

A61K31/00 A61K38/00 A61K38/31 A61K51/00 A61P35/00 A61P5/00 C07K14/655

G01N33/68 (Advanced/Non-invention);

A61K31/00 A61K38/00 A61K51/00 A61P35/00 A61P5/00 C07K14/435 (Core/Invention);

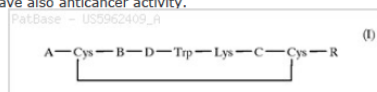
A61K38/00 (Core/Non-invention)

International (IPC 1-7): A61K A61K31/00 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/31 A61K51/00 A61K51/08 C07K C07K105/00 C07K14/655 C07K7/06 C07K7/64 G01N G01N33/68

CPC: C07K14/6555 A61K38/00

European: C07K14/655A K61K38/00 M07K203/00

US: 424/1.69 514/11 514/11.1 514/19.4 514/9 530/311 530/317



18) Family number: 10313030 (US6025466A)

© PatBase

Title: **Cyclic** hepta-**peptide** derivative from colonial ascidians, Lissoclinum sp.

Abstract: Source: US6025466A PCT No. PCT/G897/01088 Sec. 371 Date Feb. 19, 1999 Sec. 102(e) Date Feb. 19, 1999 PCT Filed Apr. 18, 1997 PCT Pub. No. WO97/39025 PCT Pub. Date Oct. 23, 1997A new **cyclic** heptapeptide, trunkamide A, with antitumor activity has been isolated from a Lissoclinum sp. collected on the Great Barrier Reef, Australia. The structure was determined to be of formula (I):

Classifications:

International (IPC 8-9): A61K31/00 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/12 A61P35/00 C07K7/06 C07K7/56 (Advanced/Invention);

A61K31/00 A61K38/00 A61P35/00 (Advanced/Non-invention);

A61K31/00 A61K38/00 A61P35/00 C07K7/00 (Core/Invention);

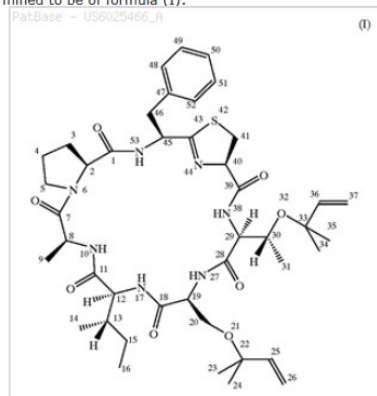
A61K38/00 (Core/Non-invention)

International (IPC 1-7): A61K38/00 A61K38/08 A61K38/12 A61P35/00 C07K7/06 C07K7/56 C07K7/64

CPC: A61K38/00 C07K7/06 C07K7/56

European: C07K7/06 C07K7/56 K61K38/00

US: 514/11 514/16 514/21 530/317 530/329



14) Family number: 8648954 (US5858971A)

© PatBase

Title: **Cyclic peptide** and method of making same by culturing a strain of actinomyces S. nobilis

Abstract: Source: US5858971A PCT No. PCT/J95/02187 Sec. 371 Date Apr. 22, 1997 Sec. 102(e) Date Apr. 22, 1997 PCT Filed Oct. 25, 1994 PCT Pub. No. WO96/12732 PCT Pub. Date May 2, 1996The present invention relates to a **peptide** represented by formula [I]. The **peptide** of the present invention exhibits allergic and anallergic inflammation inhibitory, antibacterial, antitumor and wound-healing effects, and it is useful as an inflammation inhibitor, immunosuppressive agent, antibacterial agent, antitumor agent, wound-healing agent, antiulcer agent, and so forth. Accordingly, the present invention also provides therapeutic agents having the above-mentioned pharmacological effects. [I]

Classifications:

International (IPC 8-9): A61K38/00 A61K38/08 A61P29/00 A61P31/04 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/08 A61P43/00 C07K1/16 C07K1/20 C07K11/00 C07K14/195 C07K14/41 C07K7/06 C07K7/52 C12P21/02 C12P21/04 (Advanced/Invention);

A61K38/00 A61K38/08 A61P31/04 A61P35/00 A61P37/02 C07K7/06 C12P21/02 C12P21/04 C12R1/465 (Advanced/Non-invention);

A61K38/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P43/00 C07K1/00 C07K11/00 C07K14/195 C07K14/41 C07K7/00 C12P21/02 C12P21/04 (Core/Invention);

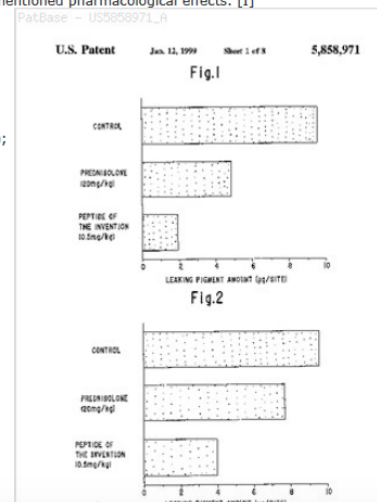
A61P31/00 A61P35/00 A61P37/00 C07K7/00 C12P21/02 C12P21/04 (Core/Non-invention)

International (IPC 1-7): A61K31/00 A61K38/00 A61K38/08 A61K38/12 A61P31/04 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/08 C07K11/00 C07K11/02 C07K7/06 C07K7/52 C12P21/02 C12P21/04 C12R1/465

CPC: C07K7/06 A61K38/00

European: C07K7/06 K61K38/00 M07K209/00

US: 435/71.1 514/12.2 514/13.2 514/21.1 514/21.92 514/9 514/9.4 530/317



4) Family number: 5017762 (US5112944A)

© PatBase

Title: **CYCLIC** TETRAPEPTIDE AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

Abstract: Source: US5112944A A **cyclic** tetrapeptide having the formula (I): ##STR1## wherein n is 4 or 3 and a process for preparing the above **cyclic** tetrapeptide. The **cyclic** tetrapeptide of the present invention inhibits transformation of cells caused by oncogenes and possesses activities for recovering to a normal cell and for inhibiting proliferation of carcinoma cells. Therefore, the **cyclic** tetrapeptide of the present invention is useful for an active ingredient of an antitumor agent.

Classifications:

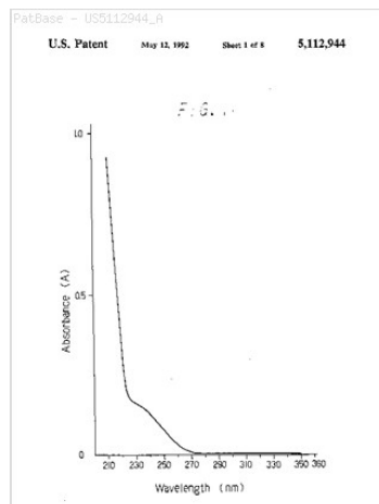
International (IPC 8-9): A61K38/00 A61P35/00 C07K14/37 C07K14/41 C07K5/12 C12P21/04 (Advanced/Invention); C12R1/645 (Advanced/Non-invention); A61K38/00 A61P35/00 C07K14/37 C07K14/41 C07K5/00 C12P21/04 (Core/Invention)

International (IPC 1-7): A61K37/02 C07K5/12 C12P21/04 C12R1/645

CPC: Y10S930/27 C07K5/126

European: C07K5/12B M07K209/00

US: 435/71.1 530/321 930/270 930/DIG.781



70) Family number: 57406425 (BR102012026967A)

© PatBase

Title: PEPTÍDEO CICLICO COM POTENCIAL AGRÍCOLA E FARMACOLÓGICO **Peptide** CYCLICAL WITH POTENTIAL AGRICULTURAL AND pharmacologic (Machine translation)

Abstract: Source: BR102012026967A 1 RESUMO DA PATENTE DE INVENÇÃO "PEPTÍDEO CICLICO COM POTENCIAL AGRÍCOLA E FARMACOLÓGICO" A presente patente de invenção descreve um peptídeo cíclico, parigidina-br1, c (e acordo com a SEQ ID 1, obtido a partir de extratos vegetais, seu uso como 5 inseticida e sua atividade **antitumoral**. Listagem de Sequências I. INFORMACOES GERAIS a) Requerente: Michelle Flaviane Soares Pinto b) Endereço: SGAN 916, modulo B, avenida W5, Brasília/DF II. Título da Invenção: PEPTÍDEO CICLICO COM POTENCIAL AGRÍCOLA E FARMACOLÓGICO III. Número de sequência: 1 uma IV. Formato para leitura em computador: a) Meio utilizado: b) Computador utilizado: c) Sistema operacional: INFORMACOES GERAIS DA SEQUENCIA Numero identificador da sequência: SEQ ID 1 I. Característica da sequência: a) Tamanho: 32 aminoácidos b) Tipo: aminoácidos c) Topologia: cíclica II. Tipo de molécula: peptídeo cíclico (ciclotídeo) (II. Fonte imediata: Sequência de peptídeo extraída de folhas de bate-caixa (Palicourea rigida) IV. Atividade biológica: inseticida e **antitumoral** SEQ ID 1: Cys Gly Glu Ser Cys Val Phe Ile Pro Cys Ile Thr Ser Leu Ala 15 10 15 Gly Cys Ser Cys Lys Asn Lys Val Cys Tyr Tyr Asp Gly Gly Ser 20 25 30 Val Pro 1 Summary of Invention Patent "**peptide** cyclical WITH AGRICULTURAL POTENTIAL AND pharmacological" The patent of the present invention describes a **cyclic peptide**, parigidina-br1, c (and according to SEQ ID 1, obtained from plant extracts, its use as 5 insecticide and its antitumor activity Sequences Listing I. GENERAL INFORMATION a) Applicant: Flaviane Michelle Soares Pinto b) Address: SGAN 916, module B, W5 Avenue, Brasília / DF II. Title of Invention: **cyclic peptide** WITH POTENTIAL AND AGRICULTURAL pharmacological III. Sequence number: 1 an IV. Format for computer reading: a) Medium used: b) Computer used: c) Operating System: GENERAL INFORMATION OF SEQUENCE sequence identifier number: SEQ ID 1 I. Characteristic of the sequence: a) Size: 32 amino acids b) Type: amino acids c) TOPOLOGY: **cyclic** II. MOLECULE TYPE: **peptide cyclic** (ciclotídeo) (II ready. Source: Sequence of **peptide** extracted pile-box sheets (, Palicourea rigid) IR biological activity: Insecticide and antitumor SEQ ID NO: 1: Cys Gly Glu Ser Cys Val Phe Ile Pro Cys Ile Thr Ser Leu Ala Gly Cys 15 10 15 Being Cys Lys Lys Asn Tyr Tyr Cys will Asp Gly Gly Ser 20 25 30 Val Pro

Classifications:

International (IPC 8-9): A01N37/18 A01P7/04 A61K38/12 A61P35/00 C07K14/415 (Advanced/Invention)

