

Respuesta a Requerimientos

1 Datos del Solicitante

Nombre:	CENTRO DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:	Avenida 31 entre 158 y 190, Playa, La Habana 11600, Cuba	Domicilio/País de constitución:	CUBA - CIUDAD DE LA HABANA - LA HABANA
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:	1008409-		

2 Dato de la Creación

Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
PÉPTIDOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA Y ANTIANGIOGÉNICA	000000		13248567	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

3 Texto de la Comunicación

VER ANEXOS

4	Anexos
☒ Anexos	

Señor Director
NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite: 011 Evento: 378 Actuación: 523

Referencia: Expediente No. 13.248.567
Asunto: Solicitud de patente para: “*PÉPTIDOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD
ANTINEOPLÁSICA Y ANTIANGIOGÉNICA*”.
Solicitante: CENTRO DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA
Fecha de solicitud: 21 de Octubre de 2013

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, Luz Clemencia de PAEZ, identificada como aparece al pié de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **14630**, notificado por fijación en lista el 09 de Diciembre de 2015, para lo cual pedí plazo adicional el 02 de Marzo de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

1. Se ha modificado la reivindicación 1 de manera que en el nuevo pliego reivindicatorio ya no se encuentra definido por una fórmula general del tipo A-B-C-D y por lo tanto se ha limitado el alcance de dicha reivindicación brindándole mayor claridad al pliego reivindicatorio.
2. Se ha modificado la reivindicación 8, (nueva reivindicación 2) la cual se encuentra soportada en los nuevos ejemplos enviados con la respuesta del Oficio anterior; donde se demuestra la actividad biológica entre los que se encuentran los péptidos SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 61. El enlace de lípido se demuestra con la SEQ ID NO: 52 (ácido dodecanoico enlazado por el N-terminal con un enlace amida), el enlace al grupo piroglutámico se demuestra con la SEQ ID NO: 60 y el enlace al grupo acetilo con la SEQ ID NO: 61.
3. Se han eliminado las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 16 y 22 del nuevo pliego reivindicatorio con el fin de dar mayor claridad al mismo.

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

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE DE LA DESCRIPCIÓN

1. Contrario a lo señalado por el Examinador, las reivindicaciones están plenamente soportadas en el capítulo descriptivo. En los ejemplos presentados en la respuesta a la Acción Oficial N°2863 hay demostraciones para los péptidos definidos en la reivindicación 1 modificada en el presente pliego reivindicatorio. Igualmente, la reivindicación 2 está sustentada en los

nuevos ejemplos enviados con la respuesta a la Acción Oficial N°2863, donde se demuestra la actividad biológica entre los que se encuentran los péptidos SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 61. El enlace de lípido se demuestra con la SEQ ID NO: 52 (ácido dodecanoico enlazado por el N-terminal con un enlace amida), el enlace al grupo piroglutámico se demuestra con la SEQ ID NO: 60 y el enlace al grupo acetilo con la SEQ ID NO: 61. Adicionalmente, una persona normalmente versada en la materia podría entender el alcance de la materia a proteger con base en la descripción y las secuencias descritas de los péptidos cíclicos indicadas en las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción formulada al pliego reivindicatorio por no cumplir con el requisito de concisión, cabe resaltar que ha sido modificada la reivindicación independiente 1 en donde se han eliminado las referencias que definían al péptido cíclicos mediante una fórmula general típica del tipo A-B-C-D y por tanto se ha limitado el alcance de dicha reivindicación y de sus dependientes. De esta manera, se ha restringido la materia a proteger a una generalización razonable de péptidos cíclicos y por tanto, es posible distinguir la invención del estado de la técnica, de manera que dicha objeción se debe tener por superada.

2. Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 16 y 22 por definir un péptido cíclico en términos de alternativas frente a su estructura y por definir una composición farmacéutica en términos de su resultado a alcanzar, es importante resaltar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio que se presenta junto con este escrito, por lo tanto dicha objeción se debe tener por superada.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

Considerando que el Examinador establece que se encuentran tantos grupos inventivos sin perjuicio de los demás que la solicitante pueda detectar en la presente solicitud, es importante resaltar que el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud sólo hace referencia al Grupo (I) definido por el examinador, que comprende los péptidos cíclicos que contienen un puente disulfuro. Por lo tanto, la objeción presentada por falta de unidad de invención se debe tener por superada.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento WO 200600526 titulado “*COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CONTENIENDO FRAGMENTOS POLIPÉPTIDICOS DE SERRALISINAS*” que se relaciona con una composición contiene fragmentos polipéptidicos de Serralisinas, obtenidos de la degradación de la proteína integra, los cuales tienen un mayor efecto anti-proliferativo que las moléculas de Serralisinas integras.
2. D2, referido al documento US 6025466 titulado “*Cyclic hepta-peptide derivative from colonial ascidians, Lissoclinum sp.*” que se refiere a un nuevo heptapéptido cíclico con actividad antitumoral que ha sido aislado de *Lissoclinum sp.*

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. La ciclización “*per se*” no garantiza que un péptido posea una actividad biológica similar al péptido lineal, de hecho en la presente invención se demostró que la ciclización mediante puentes disulfuro entre cisteínas adicionadas en los extremos N y C-terminal del péptido lineal N06P87 (este es un fragmento peptídico de la proteína p25 de la patente D1) resulta en la pérdida de la actividad del cíclico con respecto a su similar lineal, (ver Ejemplo 4, Fig. 7). En

cambio, los péptidos de la Tabla 5 de la presente invención presentan un diseño novedoso e inventivo según se describe en los Ejemplos 7 al 11, donde la ciclizaciónes son introducidas en sitios específicos, que potencian la actividad biológica de los péptidos a niveles muy superiores a los del péptido lineal N06P87 e incluso en los modelos in vivo algunos péptidos diseñados muestran actividad superior a la proteína recombinante completa p25, también identificada como CIGB370 (Ver Fig.19, Ejemplo12).

2. Si bien es cierto que los péptidos SEQ ID NO: 1-4 son similares a fragmentos de las proteínas ARA1, ARA2 ARA3 y ARA4 de más de 200 aminoácidos, éstos solo contienen entre 9 y 20 aminoácidos, además contienen modificaciones químicas internas mediante la introducción de cisteínas y puentes disulfuro no presentes en la proteína natural. El documento D1, no identifica fragmentos péptidicos pequeños (menores o iguales a 20 aminoácidos) con actividad antitumoral, sino fragmentos de la proteína p25, de más de 200 aminoácidos. Por tanto, la presente invención identifica el fragmento polipeptídico menor N06P87 con actividad antitumoral y reclama los péptidos novedosos diseñados a partir de él, pero mucho más potentes. Por tanto, consideramos que la presente invención posee carácter inventivo.

3. El documento D2 muestra un ejemplo típico de péptido cíclico, en este caso ciclización de cadena principal, pero no muestra un procedimiento universal aplicable a cualquier secuencia péptidica lineal, que conlleve a un incremento de su actividad biológica. Esto va a depender de las características específicas de la interacción ligando-receptor de cada molécula en particular. Como en la presente solicitud, existirán otros, en que se requiera actividad inventiva para lograr la actividad biológica deseada. Por otro lado, la ciclización de péptidos mediante la formación de puentes disulfuros entre cisteínas es una metodología química bien establecida en término de las condiciones experimentales necesarias para el establecimiento de los enlaces. Sin embargo, es importante reiterar que la ciclización "*per se*" no garantiza que los péptidos lineales vayan a incrementar su actividad biológica, de hecho, en la presente invención demostramos que la introducción de dos cisteínas al péptido lineal N06P87, provoca la pérdida de actividad biológica. Es necesaria la actividad inventiva para lograr que el diseño de los

puentes disulfuro sean óptimos y conlleven a un incremento de su actividad biológica, por tanto no es obvio que siendo péptidos cíclicos tengan actividad superior.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

VI. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Péptidos cíclicos con actividad antineoplásica y antiangiogénica que se caracterizan porque contienen un puente disulfuro y su secuencia aminoacídica se selecciona dentro del grupo compuesto por las secuencias *SEQ ID NO: 1 – 4 SEQ ID NO:17- 18 , SEQ ID NO: 34 – 40; SEQ ID NO: 45 – 63 y SEQ ID NO:66.*
2. Un péptido cíclico según la reivindicación 1 que se caracteriza porque su extremo N-terminal se encuentra enlazado covalentemente al grupo acetilo, al aminoácido piroglutámico o a un lípido.
3. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los péptidos de la reivindicación 1 y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 que se caracteriza porque los péptidos están formando parte de sistemas de liberación controlada y sistemas que pertenecen al campo de la nanobiotecnología.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 donde los sistemas de liberación controlada pueden estar formando liposomas.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 donde los sistemas de liberación controlada pueden estar formando microesferas.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 donde los sistemas de liberación controlada pueden estar formando estructuras auto-ensambladas con lo péptidos de las reivindicación 1 .
8. Un kit de partes para el diagnóstico del cáncer que se caracteriza porque comprende al menos uno de los péptidos de las reivindicación 1 y un agente para imagen seleccionado dentro del grupo compuesto por un agente paramagnético o súper-paramagnético, tales como un complejo péptido-ión metálico que comprenda isótopos de los elementos Tc, Re, Au, Ag, Pd, As, Cu, Hg, Ru y Fe, y un radioisótopo, tales como Tc^{99} , I^{125} e I^{131}

- 9.** Un kit de partes según la reivindicación 8 caracterizado porque comprende 12,5 - 200 μ M de al menos uno de los péptidos de las reivindicaciones 1 con al menos un agente de tratamiento seleccionado del grupo compuesto por citostáticos tales como Cisplatino, Paclitaxel, 5-Fluouracilo, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Mitomicina C, Imatinib, Velcade, Iressa en una concentración de 1 - 2000 nM.
- 10.** El kit de la reivindicación 9 que se caracteriza porque el péptido está conjugado directamente al agente de tratamiento mediante enlaces covalentes.
- 11.** El kit de la reivindicación 10 que se caracteriza porque el péptido está conjugado al agente de tratamiento por un elemento acoplador.
- 12.** El kit de la reivindicación 11 que se caracteriza porque el elemento acoplador se selecciona del grupo compuesto por un residuo de aminoácido, un hidrocarbilo y un hidrocarbilo sustituido.
- 13.** Un kit de partes que comprende 12,5 - 200 μ M de al menos uno de los péptidos de las reivindicaciones 1 en combinación con prodigiosinas o derivados de estas, unidas mediante enlaces covalentes ya sea por síntesis química o por reacciones químicas entre las moléculas simples, donde dicha combinación aparece en un rango de 1-1000 nM.