

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

Señores
CYBREXA 3, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CONJUGADOS PEPTÍDICOS DE AGENTES DIRIGIDOS A MICROTÚBULOS COMO TERAPÉUTICOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/041348

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de julio de 2020.

PRIORIDAD: US 62/872,638 10/07/2019,
US 63/041,324 19/06/2020,

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de contar con sistemas terapéuticos que permitan administrar agentes citotóxicos de manera selectiva a células tumorales con microambientes ácidos o hipóxicos, superando las limitaciones de los tratamientos convencionales que generan toxicidad sistémica y reducen la eficacia clínica.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea conjugados de la fórmula general R1–L–R2, en donde R1 es un péptido transportador capaz de atravesar membranas en condiciones de acidez o hipoxia, L es un enlazador que puede ser escindible (como los disulfuros, que permiten liberación intracelular rápida) o estable (como los aromáticos o heteroaromáticos, que generan liberación sostenida), y R2 es un agente citotóxico (particularmente maitansinoides DM1 y DM4, así como taxanos, alcaloides de la Vinca o colchicina). Estos conjugados permiten la liberación selectiva de la carga en el interior de las células tumorales, incrementando la especificidad terapéutica y reduciendo los efectos adversos.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio No. NC2022/0001315 presentado el 09 de febrero de 2022.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Esta Dirección observa que las reivindicaciones 30 a 32 recaen en métodos terapéuticos para el tratamiento de cáncer en pacientes humanos, al definirse expresamente como un “método para tratar cáncer en un paciente... mediante la

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto” y sus dependencias específicas a distintos tipos de cáncer.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta Oficina informa que, la estructura de las reivindicaciones 1 y 2 no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen. Se recomienda presentar cada reivindicación conservando la estructura: “Preámbulo, enlace gramatical, parte característica”. Actualmente, las definiciones de R1, R2 y L se encuentran integradas en una sola redacción extensa, lo que dificulta distinguir los elementos técnicos que se desean proteger.

Esta Oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención (péptido R1, carga R2 y enlazador L), que deberían formar parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones dependientes (1 a 8 y 9 a 28). Se sugiere replantear el capítulo, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención.

Esta Oficina informa que, las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no se encuentran redactadas de forma adecuada, pues el preámbulo no hace una referencia clara a la reivindicación precedente. Se sugiere modificar el preámbulo para que en él se indique expresamente “de acuerdo con la reivindicación 1” o “de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores”.

Esta Oficina informa que, en la reivindicación 3 se emplea el término “aproximadamente” al definir el pH < aproximadamente 6.0. Dicho término es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un valor técnico exacto o un rango definido.

Esta Oficina informa que, en las reivindicaciones 1 y 2, el péptido R1 se define como “capaz de suministrar selectivamente” R2L– a través de una membrana. Estas expresiones son de carácter funcional y no estructural, lo cual genera ambigüedad sobre el alcance de protección. Se sugiere reemplazarlas por características técnicas verificables, tales como secuencias específicas o mecanismos de unión estructural.

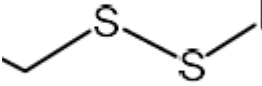
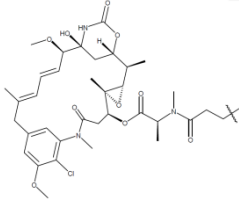
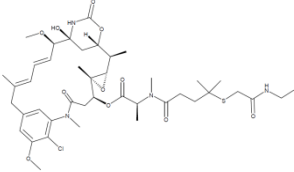
Para indicar debidamente el alcance de la divulgación de dichos sustituyentes se presenta la siguiente tabla:

Sustituyente	Alcance reclamado y soporte en la descripción / ejemplos
R1 (péptido vector)	Pv1, Pv2, Pv3, Pv6 (Seq ID NO 1,2,3 y 6 Tabla 5.



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

L (enlazador – disulfuro)	 Compuestos 1 a 8 Tabla 2 y 5
R2 (carga – maitansinoides)	 DM1 Compuestos 1 a 7  DM4 Tablas 2 y 5; Compuestos 5 a 8 Tablas 2 y 5.
R3–R10	H Compuestos 1 a 8 Tabla 2 y 5
A	H ; CH3 Compuestos 1 a 8 Tabla 2 y 5

Esta Oficina informa que, la reivindicación 1 no es concisa, toda vez que las definiciones de los sustituyentes de R3 a R10, Ra1 a Rd1, A, Z y n comprenden un número muy extenso de alternativas y combinaciones posibles. Esto impide establecer con claridad el alcance de la protección. Se sugiere agrupar las alternativas en categorías razonables y con soporte experimental en la descripción.

Esta Oficina informa que, aunque la descripción aporta ejemplos de R2 (maitansinoides, DM1, DM4) y enlazadores L (disulfuros), no existe evidencia experimental de que todas las variantes de R2 y L definidas en la reivindicación 1, conserven la misma actividad biológica. En consecuencia, no todas las alternativas están debidamente sustentadas. Se sugiere restringir las reivindicaciones a una generalización razonable de los compuestos efectivamente descritos y sintetizados.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 29 carece de claridad, toda vez que define una “composición farmacéutica” que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 28 sin especificar la forma farmacéutica, proporciones, ni parámetros técnicos básicos. Se sugiere delimitar la composición con características técnicas concretas (vehículo, dosis o forma de dosificación).

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es el uso de vectores para el direccionamiento selectivo de agentes citotóxicos mediante conjugados de tipo R1–L–R2, y dado que este concepto ya se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2012047354 y WO2018057912, la solicitud carece de unidad de invención a posteriori debido a que reclama más de un

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

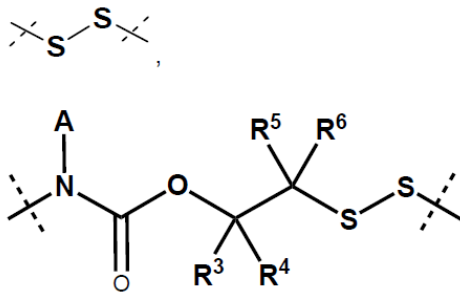
Ref. Expediente N° NC2022/0001315

grupo inventivo sin la presencia de un rasgo técnico especial común que implique una contribución inventiva frente al arte previo.

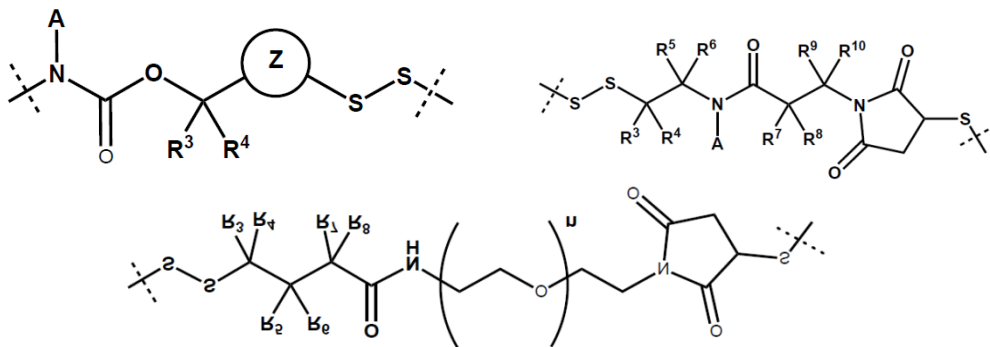
Del examen de nivel inventivo realizado se concluyó que tanto los péptidos sensibles a pH como vectores WO2018057912 como el uso de maitansinoides DM1/DM4 enlazados mediante disulfuros o maleimidas WO2012047354 ya estaban previstos en la técnica, y que su combinación carece de un efecto técnico inesperado. En consecuencia, las variantes de la arquitectura R1–L–R2 planteadas en la solicitud no aportan un vínculo inventivo que justifique su tratamiento como una única invención.

Por lo anterior, se identifican los siguientes grupos inventivos independientes:

Grupo inventivo 1: Conjugados de péptido R1 con cargas R2 de tipo maitansinoide (DM1, DM4) enlazados mediante un enlazador disulfuro, L escindible en medio reductor que permite la liberación intracelular de R2 en el ambiente reductor de las células tumorales hipóxicas (Reivindicaciones 1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29).



Grupo inventivo 2: Conjugados de péptido R1 con cargas R2 de tipo taxano, alcaloides de la Vinca, colchicina u otros citotóxicos enlazados mediante un enlazador (L no escindible fácilmente), conjugados que presentan un perfil de liberación más sostenido o con menor labilidad química que los disulfuros debido a sus estructuras aromáticas o heteroaromáticas estables (Reivindicaciones 9 a 12, 14, 16 y 17 y 19 a 29).



De acuerdo con lo anterior, se sugiere al solicitante presentar las solicitudes divisionales correspondientes, o en su defecto limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando las demás. En este último caso, de seleccionarse un grupo inventivo distinto al evaluado en este examen (Grupo inventivo 1), deberá efectuarse el pago del examen de patentabilidad para dicho grupo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de julio de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2012047354	“ENVIRONMENTALLY SENSITIVE COMPOSITIONS”	12 de abril de 2012
D2	WO2018057912	“FLUORESCENT COMPOUND COMPRISING A FLUOROPHORE CONJUGATED TO A pH - TRIGGERED POLYPEPTIDE”	29 de marzo 2018

D1¹ divulga un polipéptido de unión a membranas sensible al entorno, denominado péptido sensible al pH bajo (pHLIP), presenta cinéticas de inserción mejoradas y equilibrio con su solubilidad, lo que le permite dirigirse selectivamente a tejidos ácidos. (SEQ ID NO: 1, Reivindicaciones 1 y 13, Ejemplo 3, págs. 63–64).

D2² divulga compuestos, composiciones y métodos destinados a identificar, monitorear, tratar y eliminar tejido enfermo. Asimismo, se describen compuestos, composiciones y métodos para la identificación, monitoreo y detección de fluidos circulantes, como la sangre (Reivindicaciones 1, 2 y 34).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0001315 del 09 de febrero de 2022) refiere a: “*Un compuesto de Fórmula (I): (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de Fórmula (I): R^2-L-R^1 (I) Donde:	Un conjugado ADC: Anticuerpo-fármaco Reivindicación 1	Un compuesto fluoróforo pHLIP que comprende Reivindicación 1
R1 es un péptido	Un Anticuerpo monoclonal específico de antígeno tumoral Seq ID No1 (Reivindicaciones 1, 13 y 14).	a). un polipéptido activado por pH (péptido pHLIP) Seq ID NoX Reivindicación 1
R2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:	Maitansidina y derivados (DM1, DM4)	Un compuesto, que tiene la estructura:

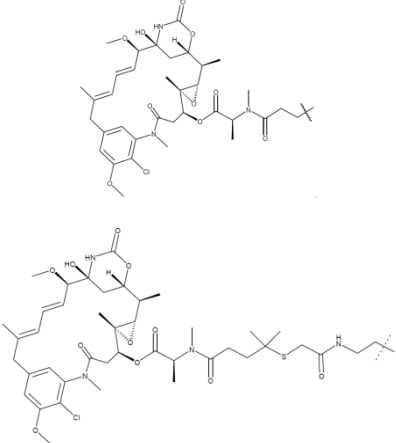
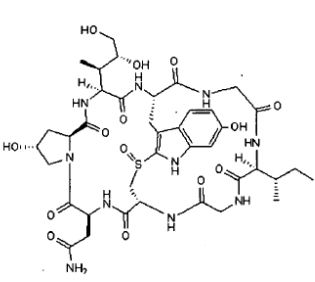
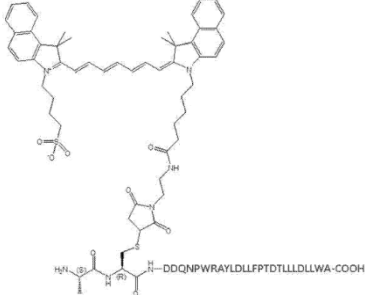
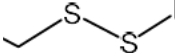
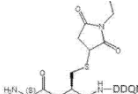
¹Lopus, M. (2011). Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics. In *Cancer Letters* (Vol. 307, Issue 2, pp. 113–118). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.017>.

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/045928289/publication/WO2012047354A2?q=WO2012047354>.



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

	 (Ejemplo 3, Pág. 63 y 64).	 Reivindicación 2
L es: 	Disulfuro, maleimida, otros linkers estables en plasma y escindibles en célula (Ejemplo 3, Pág. 63 y 64).	Un enlazador linker escindible de tipo maleimida-succinimida  Reivindicación 2
R3 a R10 son H	H (Ejemplo 3, Pág. 63 y 64).	No menciona
A es CH₃	CH₃ (Ejemplo 3, Pág. 63 y 64).	No menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición de un conjugado ADC: anticuerpo–linker–DM1 para el direccionamiento selectivo de agentes citotóxicos hacia células tumorales, utilizando anticuerpos monoclonales específicos de antígenos tumorales y maitansinoides (DM1, DM4) como carga activa (Resumen, reivindicación 1). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 radica en que la solicitud propone el uso de péptidos específicos sensibles a pH como vectores de direccionamiento, mientras que D1 únicamente emplea anticuerpos monoclonales como vectores (Reivindicaciones 1, 13 y 14).

No existe evidencia de que el incluir estos péptidos concretos como vectores (R1), en lugar de un anticuerpo monoclonal, proporcione un efecto técnico inesperado frente a lo ya alcanzado en D1, puesto que el direccionamiento selectivo al microambiente tumoral estaba previsto mediante los ADC de anticuerpos (Ejemplo 3, Pág. 63 y 64; Reivindicaciones 1, 13 y 14).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención se formula así: ¿Cómo proporcionar una alternativa al conjugado ADC de D1 para el direccionamiento selectivo de maitansinoides hacia células tumorales, utilizando vectores distintos a anticuerpos, en particular péptidos sensibles a pH?

Sin embargo, la inclusión de péptidos vectores para direccionamiento tumoral ya está divulgada en D2, el cual describe conjugados péptidos–fármaco con enlazadores escindibles (hidrazonas, disulfuros, maleimidias) diseñados para la liberación de la carga activa en condiciones ácidas/hipóxicas



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

WO_2021007402_A1_1	ADDQNP--W-RAYLDLLFPTDTLLLDL--LW-----CG	28
WO_2021007402_A1_2	-AEQNPIYW-ARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADE--CG	35
WO_2021007402_A1_3	TAEQNPIYW-ARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTIY	103
WO_2021007402_A1_6	ACEQNPIYW-ARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGT-G	37
WO2012047354_SEQ_ID_NO_1	ACEQNPIYW-ARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGT-G	37

Alineamiento de las secuencias SEQ ID NO: 1,2,3 y 6 de la solicitud en estudio con la SEQ ID NO 1 del documento D1.

WO_2021007402_A1_1	ADDQNP--W-RAYLDLLFPTDTLLLDL--LW-----CG	28
WO_2021007402_A1_2	-AEQNPIYW-ARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADE--CG	35
WO_2021007402_A1_3	TAEQNPIYW-ARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTIY	103
WO_2021007402_A1_6	ACEQNPIYW-ARYANWLFTTPLLLLDNLALLVDADEGT	37
WO_2018057912_10	ADDQNPWRAY LDLLFPTDTL LLDLLWCG	

Alineamiento de las secuencias SEQ ID NO: 1,2,3 y 6 de la solicitud en estudio con la SEQ ID NO 10 del documento D2.

El alineamiento de las secuencias SEQ ID NO: 1, 2, 3 y 6 de la solicitud con las secuencias divulgadas en los documentos D1 y D2 evidencia que presentan porcentajes de identidad superiores al 80% y una cobertura mayor al 90% frente a las secuencias de referencia, conservando motivos funcionales clave como el bloque aromático WARY, los tramos ricos en leucina y las cisteínas terminales. Estos resultados confirman que los péptidos reivindicados mantienen la misma arquitectura estructural y funcional descrita en D1 y D2, por lo que su empleo como vectores de conjugados con maitansinoides no aporta un efecto técnico inesperado ni una ventaja funcional adicional.

En consecuencia, la persona experta en la técnica estaría motivada a combinar la enseñanza de D1 con la de D2, sustituyendo el anticuerpo por los péptidos sensibles a pH ya divulgados en D2 y conjugándolos con DM1 o DM4, lo que conduce de manera obvia a la arquitectura R1–L–R2 de la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes que detallan variantes de péptido, enlazador o carga (2 a 28) carecen igualmente de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 5, que limitan R2 a maitansidina y derivados, carecen de nivel inventivo, dado que D1 ya enseña de manera explícita el uso de maitansinoides DM1 y DM4 como cargas activas en ADCs clínicos (“Maytansinoids DM1 and DM4 as principal examples used in clinical ADCs”, pág. 3, sec. 2.1.3). Por su parte, D2 también divulga la maitansidina y sus derivados como agentes citotóxicos conjugables a péptidos (Reivindicación 1; Ejemplo 3, págs. 63–64). En consecuencia, la elección de DM1/DM4 en la solicitud no aporta un rasgo inventivo adicional.

Las reivindicaciones 6 y 7, que especifican el uso de disulfuros, maleimidas o PEG como enlazadores, tampoco implican nivel inventivo. En D1 se describen los enlazadores químicos (SPP, maleimida, MCC, PEG(4)Mal) como estables en plasma y escindibles en condiciones intracelulares (pág. 2, sec. 2.1.2 “The linker”), mientras que en D2 igualmente se señala que los disulfuros y las maleimidas son enlazadores escindibles (Ejemplo 3, págs. 63–64). Por tanto, estas variantes eran previsibles para una persona experta en la técnica.

Las reivindicaciones 13, 15 y 18, que contemplan la incorporación de anticuerpos monoclonales específicos de antígenos tumorales, tampoco resultan inventivas. D1 ya describe anticuerpos anti-HER2, anti-CD22 y anti-EpCAM como vectores en ADCs (pág.



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

2, sec. 2.1.1 “The Antibody”), y D2 enseña que el vector puede seleccionarse de polipéptidos, incluyendo tanto anticuerpos como péptidos pHLIP (reivindicaciones 1, 13 y 14). Así, el empleo de anticuerpos en combinación con maitansinoides no aporta novedad inventiva, en línea con el alineamiento de secuencias realizado.

Finalmente, las reivindicaciones 27 y 28, que definen la liberación intracelular mediada por condiciones de pH ácido o glutatión, carecen igualmente de actividad inventiva. D1 enseña que los disulfuros son estables en circulación y se escinden intracelularmente por la diferencia en los niveles de glutatión (pág. 2, sec. 2.1.2), mientras que D2 revela que los péptidos pHLIP insertan selectivamente en membranas tumorales bajo microambientes ácidos (Descripción, sección experimental, págs. 9–10). La combinación de estas enseñanzas no supone un aporte técnico inesperado, por lo cual dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Adicionalmente Lopus et al., ya destaca el empleo de maitansinoides (como DM1 y DM4) en conjugados anticuerpos–fármaco (ADCs) aprobados o en desarrollo clínico para el tratamiento de cáncer, donde se resalta que estos agentes son considerados cargas modelo por su elevada potencia y eficacia cuando eran acoplados a vectores selectivos. Esta evidencia confirma que la utilización de DM1/DM4 en los conjugados reivindicados ya estaba plenamente reconocida en la técnica, lo cual refuerza la conclusión de que las reivindicaciones 2 a 5, limitadas a maitansidina y derivados, carecen de actividad inventiva frente a las enseñanzas combinadas de D1, D2 y el estado general de la técnica reflejado en Lopus³.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 29 (NC2022/0001315 del 09 de febrero de 2022) refiere a: “Una composición farmacéutica (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 29 (NC2022/0001315 del 09 de febrero de 2022) refiere a: “Una composición farmacéutica caracterizada porque (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica caracterizada porque	Divulga una composición farmacéutica que comprende conjugados péptidos–linker–fármaco (pHLIP–maitansinoides) formulaciones (Reivindicaciones 1 y 13, págs. 63–64).	Divulga una composición farmacéutica que comprende conjugados péptidos–linker–fármaco (pHLIP–maitansinoides) en formulaciones (Reivindicaciones 1 y 2).
Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1–28	Compuestos pHLIP–maytansinoide en conformidad con sus reivindicaciones (SEQ ID NO: péptidos 1–51 acoplados a DM1/DM4 mediante enlazador),	Compuestos pHLIP–maitansinoide en conformidad con sus reivindicaciones (SEQ ID NO: péptidos 1–51 acoplados a DM1/DM4 mediante enlazador),

³ Lopus, M. (2011). Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics. In *Cancer Letters* (Vol. 307, Issue 2, pp. 113–118). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.017>



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

	mostrando variantes estructurales equivalentes.	mostrando variantes estructurales equivalentes.
Una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	Del mismo modo, señala que los conjugados péptidos–maitansinoide se pueden formular como sales farmacéuticamente aceptables para su administración terapéutica (Ejemplo 3, reivindicación 64).	Del mismo modo, señala que los conjugados péptidos–maitansinoide se pueden formular como sales farmacéuticamente aceptables para su administración terapéutica (Ejemplo 3, reivindicación 64).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición de un conjugado ADC: anticuerpo–linker–DM1 para el direccionamiento selectivo de agentes citotóxicos hacia células tumorales, utilizando anticuerpos monoclonales específicos de antígenos tumorales y maitansinoides (DM1, DM4) como carga activa (pág. 2, sección 2.1.1 “The Antibody”; pág. 3, sección 2.1.3). Asimismo, D1 enseña el empleo de enlazadores como SPP, maleimida, MCC, PEG (4)Mal, los cuales son estables en plasma y escindibles intracelularmente (pág. 2, sec. 2.1.2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en que la solicitud formula de manera general una arquitectura péptido–linker–fármaco (R1–L–R2), en la cual R1 es un péptido sensible a pH y R2 puede seleccionarse de maitansidina y derivados, mientras que D1 se centra en anticuerpos monoclonales como anti-HER2, anti-CD22 y anti-EpCAM. Estos péptidos específicos, como se observa en las SEQ ID NO: 1–6, presentan motivos funcionales (bloque aromático WARY, tramos ricos en leucina, residuos cargados) que les confieren capacidad de inserción en membranas tumorales bajo condiciones ácidas, una característica que no está presente en los anticuerpos de D1.

No obstante, no existe evidencia de que el uso de estos péptidos como vectores proporcione un efecto técnico inesperado respecto a lo ya previsto en D1, ya que el direccionamiento selectivo al microambiente tumoral se logra igualmente mediante los ADC clásicos de anticuerpos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se formula así: ¿Cómo proporcionar una composición alternativa al conjugado ADC de D1 para el direccionamiento selectivo de maitansinoides hacia células tumorales, empleando vectores distintos a los anticuerpos monoclonales?

Sin embargo, la inclusión de péptidos vectores sensibles a pH ya está divulgada en D2, el cual describe composiciones farmacéuticas que comprenden conjugados péptidos–fármaco con enlazadores escindibles (hidrazonas, disulfuros, maleimidias) diseñados para la liberación selectiva de la carga en microambientes tumorales ácidos/hipóxicos (Reivindicaciones 1, 2 y 34).

El alineamiento de las secuencias reivindicadas en la solicitud (SEQ ID NO: 1, 2, 3 y 6) con la SEQ ID NO: 1 de D1 o secuencia 10 de D2 evidencia identidades superiores al 80% y coberturas mayores al 90%, conservando motivos funcionales responsables de la inserción en membranas y la conjugación a maitansinoides. Esto confirma que los péptidos reivindicados no presentan ventajas técnicas adicionales frente a los ya divulgados en D2.



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

En consecuencia, la persona normalmente versada en la técnica estaría motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D2, sustituyendo el anticuerpo monoclonal de D1 por los péptidos sensibles a pH de D2 y conjugándolos con DM1 o DM4, obteniendo de manera obvia la arquitectura R1–L–R2 descrita en la reivindicación 1.

Adicionalmente, las reivindicaciones que extienden la composición a formulaciones farmacéuticas (Reivindicación 29 y dependientes), a sales farmacéuticamente aceptables o a variantes de enlazadores, carecen también de nivel inventivo, ya que tanto D1 como D2 divulgan expresamente dichas posibilidades.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012047354	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29	Nivel inventivo
D2	WO2018057912	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



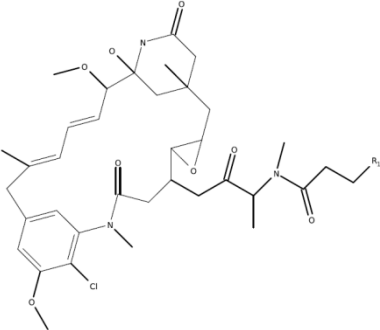
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001315		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/041348		9/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/07/2019				X					
Solicitante									
CYBREXA 3, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	30-32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		9 a 12, 14, 16 y 17 y 19 a 29	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29
Palabras clave utilizadas	 Structure search and conjugated and ADC and maitansinoide and mycrotubules and cancer and treatments
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 35/00, C07K 14/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2021/0017322	20/06/2023	-	-	T
	15295687	31/05/2016	-	-	A
	11023516	21/11/2011	-	-	A
	10023987	22/03/2011	-	-	A
	03074108	31/05/2005	-	-	A
ISA/EPO	Lopus, M. (2011).	28/08/2011	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29	(Págs. 2 y 3).	Y
	WO2012047354	12/04/2012	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29	(SEQ ID NO: 1, Reivindicaciones 1 y 13, Ejemplo 3, págs. 63–64).	Y
	WO2020160009	06/08/2020	-	-	T
Patbase	US2014170063	19/06/2014	-	-	A
	US2019083644	21/03/2019	-	-	A
	US2018236095	23/08/2018	-	-	A



Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

	US2019218297	18/07/2018	-	-	A
	US2016361360	15/12/2016	-	-	A
Orbit	US12297207	13/05/2025	-	-	T
	US10899798	26/01/2021	-	-	T
	US10023613	17/07/2018	-	-	A
	US12364767	22/07/2025	-	-	T
	US11208467	28/12/2021	-	-	T
STN	WO2021259928	30/12/2021	-	-	T
	WO2021259506	30/12/2021	-	-	T
	WO2020126609	25/06/2020	-	-	T
	WO2020126626	25/06/2020	-	-	T
	WO2018057912	29/03/2018	1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29	Reivindicaciones 1, 2 y 34	Y
	WO2017064675	20/04/2017	-	-	A
	WO2016207089	29/12/2016	-	-	A
	EP3102241	14/12/2016	-	-	A
Origin	UY40712	15/11/2024	-	-	T
	HUE025756	28/04/2016	-	-	A
	HUE031992	28/08/2017	-	-	A
	AR245468	31/01/1994	-	-	A
	AR123984	01/02/2023	-	-	T
	MA38463	30/11/2018	-	-	A
Lens	US20180117183	03/05/2018	-	-	A
	US20180369425	27/12/2018	-	-	A
	US20190209580	11/07/2019	-	-	A
	US20190231904	01/08/2019	-	-	A
	EP3491007	05/06/2019	-	-	A
	WO2018023098	01/02/2018	-	-	A
	WO2018227132	13/12/2018	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. ³Lopus, M. (2011). Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics. In <i>Cancer Letters</i> (Vol. 307, Issue 2, pp. 113–118). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.017					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					

Oficio N° 16209 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001315

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (16/09/2025)

