

LLOREDA · CAMACHO & CO

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-CYBREXA 3, INC. - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT/US2020/041348 para "CONJUGADOS PEPTÍDICOS DE AGENTES DIRIGIDOS A MICROTÚBULOS COMO TERAPÉUTICOS" – Clase A61P 35/00- Expediente número NC2022/0001315.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 22 de septiembre de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **16209** en relación con materia exceptuada de patentabilidad, la claridad del capítulo reivindicatorio, unidad de invención y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. Capítulo reivindicatorio

3.1. Modificaciones

Con el fin de superar las objeciones del examinador, es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio como se explica a continuación:

- Se eliminaron las **reivindicaciones 2 a 4, 13 a 14, 16 a 18, 23 a 27, 30 a 32** originalmente presentadas.
- En **la reivindicación 1** se especificaron las secuencias de R^1 , se eliminaron los grupos R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , R^{a1} a R^{d1} , Z , n y se redujeron los sustituyentes para R^3 , R^4 , R^5 y R^6 .
- **Se añadieron las nuevas reivindicaciones 16 a 18** que tienen soporte en la nueva reivindicación 15 (que corresponde a la reivindicación 28 actualmente presentada)
- Se modificó el preámbulo del capítulo reivindicatorio, donde se reemplazó el término "de conformidad con" por "de acuerdo con".

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **19 reivindicaciones**, que no representan ampliación alguna de la materia, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Materia exceptuada de patentabilidad

En este aspecto, el examinador indica que el objeto de las reivindicaciones **30 a 32** entra en las excepciones de patentabilidad establecidas en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486, dado que describen métodos terapéuticos para el tratamiento de cáncer en pacientes.

En relación con lo anterior, por favor note que las 30 a 32 fueron eliminadas del pliego de reivindicaciones, por lo cual el capítulo reivindicatorio modificado corresponde a materia susceptible de patentabilidad, y se da esta objeción por superada.

3.3. Claridad y soporte del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, en este respecto, el examinador indica lo siguiente:

- *"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)."*

Con respecto a esta objeción, atentamente señalo que las reivindicaciones 2 a 4, 13, 14, 16 a 18 y 23 a 28 fueron eliminadas; adicionalmente en la reivindicación 1 se caracterizó R¹, se redujo el alcance de L, R³, R⁴ R⁵ y R⁶, se eliminaron los grupos R⁷ a R¹⁰.

- *"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."*

Al respecto, me gustaría señalar que la expresión en el preámbulo "de conformidad con" se eliminó de todo el capítulo reivindicatorio, y fue reemplazada por el término "de acuerdo con".

- *"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."*

En relación con esta observación, resalto que la reivindicación 3 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

LLOREDA·CAMACHO & CO

- "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"

Con respecto a esta observación, me permito informar que la reivindicación 2 fue eliminada y que en la reivindicación 1 se eliminó la expresión "(...) capaz de suministrar selectivamente" R²L- a través de una membrana(...)". Sumado a esto, R¹ se modificó para describir todas las características técnicas esenciales de la invención; donde las definiciones de los grupos R¹, R², R³ a R⁶ y L fueron modificadas y reducidas para describir una generalización razonable de lo descrito en los ejemplos. Adicionalmente, se eliminaron los sustituyentes R⁷ a R¹⁰, R^{a1} a R^{d1}, Z y n.

- 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"

- "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 este sentido, por favor note que la reivindicación 1 fue modificada para describir todas las características técnicas esenciales de la invención; donde las definiciones de los grupos R¹, R², R³ a R⁶ y L fueron modificadas y reducidas para describir una generalización razonable de lo descrito en los ejemplos. Adicionalmente, se eliminaron los sustituyentes R⁷ a R¹⁰, R^{a1} a R^{d1}, Z y n.

LLOREDA · CAMACHO & CO

- *"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"*

En relación con la observación anterior, me permito señalar que estar en desacuerdo con el examinador, ya que según la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad en el numeral 4.3.1.1 una composición es descrita por su compuesto activo que siendo novedoso no requiere la descripción de excipientes ni proporciones, donde la Nota 8 menciona específicamente: *"Si, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen otras características estructurales"* por lo cual no resulta necesario especificar la forma farmacéutica, proporciones, ni parámetros técnicos básicos. Por esta

En este sentido, la reivindicación 29 (que ahora corresponde a la reivindicación 19) es clara ya que el compuesto activo es la característica técnica esencial de la composición descrita en esta reivindicación. En consecuencia, esta reivindicación es válida y por lo tanto requerimos que la objeción sea reconsiderada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial supera completamente las objeciones del examinador, puesto que es claro al definir la materia objeto reclamada, y está enteramente sustentado por las enseñanzas de la descripción, cumpliendo plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. Unidad de invención

El examinador afirma que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 2 grupos inventivos.

Al respecto, me permito informar que las reivindicaciones han sido modificadas, y ahora están enfocadas únicamente en los conjugados de péptido del grupo inventivo 1.

En este sentido, el capítulo reivindicatorio se refiere a un único grupo inventivo, cuyo concepto inventivo descrito en el grupo 1 que describe conjugados de péptido R1 con cargas R2 de tipo maitansinoide (DM1, DM4) enlazados mediante L escindible en medio reductor que permite la liberación intracelular de R2 en el ambiente reductor de las células tumorales hipóxicas, por lo que se solicita que se dé por superada esta objeción.

5. Nivel inventivo

Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones **1 a 8, 13, 15, 18, 27 a 28 y 29**, dirigidas al primer grupo inventivo, no son inventivas a la luz de los documentos WO2012047354 (**D1**) y WO2018057912 (**D2**).

En este aspecto, el examinador considera que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, puesto que divulga 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). Adicionalmente, indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste 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).

Asimismo, el examinador afirma que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es obtener 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, pero el documento de D2 ya divulga la inclusión de péptidos vectores para direccionamiento tumoral. Por lo cual el examinador considera que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a evaluar la inmunogenicidad de las mutaciones mencionadas en D2 sobre las estructuras de polipéptidos de D1. 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. Adicionalmente, el examinador señala que 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. Teniendo en cuenta estas observaciones, el examinador concluye que la solicitud carece de nivel inventivo

Con respecto a estas afirmaciones, el solicitante se encuentra respetuosamente en desacuerdo. En primer lugar, se destaca que el capítulo reivindicatorio se dirige a **conjugados peptídicos que presentan grupos enlazadores particulares que no se divulgan en el estado de la técnica.**

Adicionalmente, como es demostrado por los alineamientos frente a las secuencias de D1 y D2 no se encuentran en este documento secuencias idénticas a las reclamadas y aunque las secuencias SEQ ID NO: 1, 2, 3 y 6 presenten ciertos niveles de identidad con las divulgadas en D1 y D2, esta similitud no permite concluir equivalencia funcional. Contrario a lo descrito por el examinador, la identidad porcentual no predice la actividad biológica de un péptido, ya que los cambios en los aminoácidos pueden derivar en modificaciones de la estructura que tiene incidencia frente a las funciones biológicas.

Además, D1 y D2 no divulgan los enlazadores específicos ni la arquitectura completa de los conjugados reivindicados. Los enlazadores son determinantes para la liberación y la eficacia, y sus efectos no pueden inferirse a partir de las secuencias peptídicas citadas. Por lo cual no resulta evidente para un experto en la materia el combinar la enseñanza de D1 con la de D2 ya que ninguno de estos documentos divulga la estructura del enlazador, donde además un experto en la materia reconocería que la estructura del enlazador en un conjugado peptídico puede tener un efecto significativo en la actividad biológica del conjugado.

Asimismo, las reivindicaciones se dirigen a conjugados peptídicos que presentan un conjunto específico de estructuras de enlazador y que han demostrado poseer propiedades anticancerígenas en varios modelos in vitro e in vivo (Ejemplos A-E). Un experto en la materia no podría esperar razonablemente que los compuestos reivindicados, que incluyen la porción de enlazador reivindicada, presentaran propiedades anticancerígenas, al menos porque la estructura del enlazador en un conjugado peptídico tiene un impacto significativo e impredecible en la actividad biológica del conjugado. En este sentido, el examinador no ha proporcionado ningún motivo por el cual un experto en la materia razonablemente esperaría que los compuestos reivindicados tuvieran la actividad biológica demostrada.

Por otro lado, es importante resaltar que la reivindicación 2 fue eliminada y que el alcance de R² fue modificado. Aun así, ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren la combinación estructural actualmente reivindicada, pues no describen su integración con los péptidos específicos de la solicitud ni con los enlazadores descritos en el presente capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, en el capítulo reivindicatorio modificado se redujeron los enlazadores descritos con el fin de avanzar con el trámite.

Ninguno de estos documentos enseña ni sugiere la combinación específica de tales enlazadores con los péptidos pH-sensibles y las arquitecturas conjugadas actualmente reivindicadas, ya que la funcionalidad de un enlazador depende críticamente del contexto estructural en el que se incorpora, y su comportamiento no puede extrapolarse automáticamente entre sistemas diferentes. En el presente caso, la unión del enlazador con los péptidos reivindicados genera una configuración química que permite una liberación selectiva y una actividad anticancerígena demostrada en los ejemplos experimentales, efectos que no son previsibles a partir de D1 o D2. Por tanto, aunque los enlazadores mencionados sean conocidos en términos generales, su utilización dentro de la arquitectura específica del conjugado reivindicado no es obvia para una persona experta en la técnica y aporta un efecto técnico no anticipado. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado que corresponde al grupo inventivo 1 cumple con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, las enseñanzas de D1 y D2 no motivarían a la persona versada en la materia a obtener la materia reclamada en las reivindicaciones modificadas, ni le darían una expectativa razonable de éxito de poder obtener las ventajas técnicas demostradas por el objeto de la invención, como se reportan en la descripción de la solicitud.

En consecuencia, el objeto del capítulo reivindicatorio modificado sí es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y la presente objeción se puede dar por superada.

6. Anexo a este memorial, presento copia de las páginas **125 a 134** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **19 reivindicaciones**.

7. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se efectuó el día de hoy.

LLOREDA · CAMACHO & CO

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,

Ana María Castro

ANA MARÍA CASTRO WEY
T.P. 94.951.

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**