

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

Señores
HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

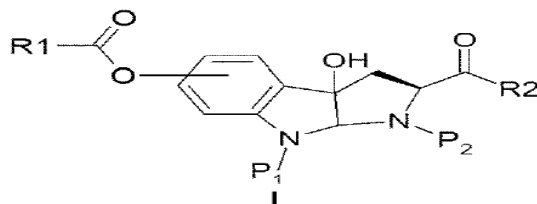
TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NUEVO MÉTODO PARA SINTETIZAR AMANITINAS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/071268
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de agosto de 2018.
PRIORIDAD: EP 17185182.7 7/08/2017

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 una forma rentable y consistente de sintetizar amatoxinas con un grupo hidroxilo unido al anillo de fenilo del resto de triptófano central (pág. 5).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un derivado sustituido con hidroxilo de 2-carboxi-3a hidroxilo-1, 2, 3, 3a, 8, 8a-hexahidropirrol [2,3-b] indol de acuerdo con la fórmula I (pág. 6).



2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de febrero de 2020 mediante radicado N°NC2020/0001259.

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:

(...) 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.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 12 no es patentable, toda vez que, aunque el preámbulo inicie por “el derivado de amanitina” se caracteriza por el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPUESTO 2-CARBOXI-3a HIDROXI- 1, 2, 3, 3a, 8, 8a –HEXAHIDROPIRROLO [2,3-B]INDOL, CONJUGADO Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE, MÉTODO DE SÍNTESIS DE UN DERIVADO DE AMANITINA QUE COMPRENDE UN RESTO TRIPTÓFANO HIDROXILADO".

4.2. 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 reivindicación 1 no es clara porque la expresión "Un derivado sustituido con hidroxil" abarcaría cualquier otro tipo de compuesto por ejemplo sales ésteres, polimorfos etc., de cualquier compuesto de la indefinida cantidad de posibilidades según la definiciones de la Markush de fórmula (I), que no muestran sustento en la descripción; además, ya en el compuesto "2-carboxi-3ahidroxi-1, 2, 3, 3a, 8, 8a-hexahidropirrolol [2,3-b] indol" se nombra la sustitución con el grupo hidroxilo.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque el término "particularmente" no limita el alcance de esta reivindicación.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque la frase "grupo protector" no define cuales estructuras se pretenden abarcar con dicha expresión. Se sugiere incluir los grupos protectores específicos reclamos en la reivindicación 2.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 1 no es consisa porque las definiciones de R1, R2, P1 y P2 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Esta oficina informa que, la reivindicación 5 hace mención a un "método para la síntesis de un precursor lineal (...)", pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales y por el contrario solo se refiere a la etapa de usar el compuesto 2-carboxi-3ahidroxi-1, 2, 3, 3a, 8, 8a-hexahidropirrolol [2,3-b] indol en la síntesis péptica del precursor lineal. En consecuencia, se sugiere modificar dicha reivindicación para definir las etapas que caracterizan el procedimiento.



Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 6 y 7 hacen mención a un “*método para la síntesis de un derivado de amanitina (...)*”, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales. En consecuencia, se sugiere modificar dichas reivindicaciones para definir las etapas que caracterizan dicho método.

Esta oficina informa que, la reivindicación 8 no es clara porque no caracteriza a cada uno compuesto por su estructura química o nombre IUPAC.

Esta oficina informa que, la reivindicación 12 indica el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

Esta oficina informa que, la reivindicación 13 no es clara debido a la expresión “una construcción” que no es conocida en el campo técnico.

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

4.3 Descripción

Se observa que la página 85 de la descripción aparece completamente en blanco. Se requiere hacer la aclaración y/o corrección correspondiente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de agosto de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	WO2014/043403	“Amatoxin derivatives and cell-permeable conjugates thereof as inhibitors of RNA polymerase”	20 de marzo de 2014

D1¹ divulga análogos de alfa amanitina, métodos de inhibir la RNA polimerasa con tales compuestos, conjugados que comprenden estos compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos y conjugados (resumen).

6. 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.

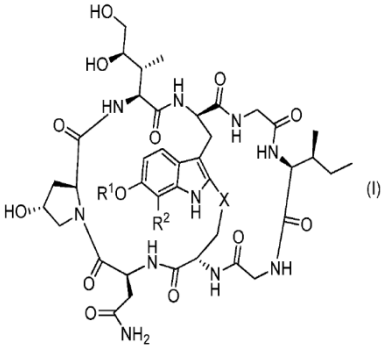
¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050278687/publication/WO2014043403A1?q=pn%20any%20%22WO2014%2F043403%22>

Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

6.1. 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 8 (NC2020/0001259 del 04 de febrero de 2020) refiere a: “Un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que se selecciona entre (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que se selecciona entre (i) S-desoxi-4'-hidroxiamanina, 4'-hidroxi-amanina, S-desoxi-5'-hidroxi-amanina, 5'-hidroxi-amanina, S-desoxi-7'-hidroxi-amanina, 7'-hidroxiamanina, (ii) S-desoxi-4'-hidroxi-amaninamida, 4'-hidroxiamaninamida, S-desoxi-5'-hidroxi-amaninamida, 5'-hidroxiamaninamida, S-desoxi-7'-hidroxi-amaninamida y 7'-hidroxiamaninamida, (iii) un derivado de amanitina de acuerdo con (i), en donde el resto de ácido carboxílico libre del aminoácido 1 se convierte en un éster carboxílico -C(=O)OR1 o en un resto -C(=O)NH-OR1, en donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido.	 Fórmula (I) Reivindicación 1 (pág. 136), X= S, SO o SO2 Opción (a) (pág. 137) R2=H R1=H, -alquil espaciador B-reactivo Cap Reactivo Cap=-N₃, -C≡CH,  alquil espaciador B esta ausente. OR1, está en posicón 6´ (Pág.136-137)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga análogos de alfa amanitina, métodos de inhibir la RNA polimerasa con tales compuestos, conjugados que comprenden estos compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos y conjugados (resumen), el compuesto de fórmula (I) (reivindicación 1, (pág. 136, 137); ej. 76, pág. 101). Los compuestos son usados en composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de conjugados con otro compuesto activo adicional (pág. 55, párr. [0164]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que el grupo OH se encuentra en las posiciones 4´, 5´ y 7´.

No hay evidencia de que las sustituciones en las posiciones 4´, 5´ y 7´provean un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que inhibir la RNA polimerasa ya había sido previsto en dicho documento (resumen, pág. 1, párr. [0002]). Además, se observa que la figura 13, A enseña el resultado de un ensayo realizado en células SKBR-3 (pág. 100) con un EC50 para el

Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

compuesto HDP 30,2371 que no corresponde al tipo de compuestos reclamados con las sustituciones en las posiciones 4', 5' y 7' porque la sustitución del compuesto HDP 30,2371 se presenta en el carbono 6' del anillo central de la amanitina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?.

De manera que en ausencia de un efecto inesperado, distinto al ya conocido en el arte previo.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia puede realizar las sustituciones propuestas en las posiciones 4', 5' y 7', para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 9 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/043403	8-11 y 13	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco



Oficio N° **19616** de **9 de diciembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001259		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/071268		6 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/08/2017				X					
Solicitante									
HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	reiv 12	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-11, 13.
Palabras clave utilizadas	Estructura nombre IUPAC Synthesis of amanin and cáncer
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 487/04, C07K 7/64, C07K 1/00, A61K 38/12, A61P 35/00

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⁾
ISA/ EPO/ USPTO	Masako Nakagawa et al. <i>Tetrahedron</i>	01/01/1985	-	-	A
	US2016/220687	04/98/2016	-	-	A
	EP2497499	12/09/2012	-	-	A
	WO2014/043403	20/03/2014	-	-	A
	WO2012/041504	05/04/2012	8-11 y 13	Opción (a) (pág. 137); Pág.136-137	Y
⁽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.		Masako Nakagawa et al. Dye-sensitized photo-oxygenation of tryptophan. <i>Tetrahedron</i> .41 (11) 2125-2132.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“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					

Oficio N° 19616 de 9 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

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. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“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.
Fecha del reporte de búsqueda: (16/11/2021)	
Examinador: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER	

Oficio N° **19616** de **9 de diciembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001259



Oficio N° **19616** de **9 de diciembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001259



Oficio N° **19616** de **9 de diciembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

