

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

Señores  
**HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “NUEVO MÉTODO PARA SINTETIZAR AMANITINAS”  
**NUMERO 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. Modificaciones presentadas**

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 22 de abril de 2022 bajo el número N° NC2020/0001259, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

**2. 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).

**3. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de abril de 2022 bajo el número N° NC2020/0001259.

**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:



Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

La redacción de la reivindicación 1 no es clara porque según está escrita, el preámbulo no define que se reclame un compuesto.

Las reivindicaciones 1 y 7 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, P1 y P2, donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido, comprenden un número muy extenso de alternativas lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, además no es posible asegurar que toda esa generalidad solucione el problema planteado. 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.

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque incluyen dos veces la palabra de transición “comprende”. Se recuerda que una reivindicación de método o procedimiento de obtención, se caracteriza mediante una secuencia lógica de etapas con los componentes que intervienen en cada una de ellas y las condiciones de las mismas, para obtener dicho producto final, que corresponden a las características técnicas esenciales que diferencian a la invención del estado de la técnica y que son necesarias para llevar a cabo la invención.

La reivindicación 10 no es clara al incluir “o el conjugado de la reivindicación 10” porque la reivindicación 9 es la que reclama un conjugado.

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

#### 4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, se encuentra un error en la página 1, línea 9 en el “CAMPO DE LA INVENCION”, donde aparece “o T” y al parecer lo correcto es 7.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

#### 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. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

#### 6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al requerimiento a 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; al cual respondió “*Los términos alquilo, arilo o heteroarilo de la reivindicación 1 son claros para un experto en la materia y los utiliza habitualmente. Además, siguen la definición estándar de los libros de texto tal y como como sigue: - Grupos alquilo (página 60): “Grupos univalentes derivados de alcanos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de*

Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

*carbono –C n H 2n+1 . (...) - Grupos arilo (página 114): “Grupos derivados de arenos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo.(...) - Grupos heteroarilo (página 672): “La clase de grupos heterociclilo derivados de heteroarenos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo del anillo; un término alternativo es hetarilo. P.ej. (...)”*

Esta Oficina responde que el requerimiento realizado en el primer oficio no fue por falta de claridad sino por falta de concisión de manera que dichos argumentos no responden lo requerido en su sentido. Así mismo, se observa que las actuales reivindicaciones 1 y 7 no cumplen con el requisito de concisión porque las definiciones de R1, R2, P1 y P2, donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido, comprenden un número muy extenso de alternativas lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Por lo tanto, la objeción se mantiene.

Respecto al requerimiento a las reivindicaciones de “método para la síntesis de un derivado de amanitina (...) el solicitante responde “Con el fin de solventar dicha objeción, la reivindicación 5 (nueva reivindicación 4) ha sido modificada sustituyendo el término “usar” por “proporcionar”. Adicionalmente, la reivindicación 6 (nueva reivindicación 5) ha sido modificada introduciendo un paso adicional (i) en base a la reivindicación 5 (nueva reivindicación 4), de modo que todos los pasos clave de la síntesis de un derivado de amanitina con un resto Trp hidroxilado están definidos. Finalmente, la reivindicación 7 (nueva reivindicación 6) ha sido modificada incluyendo la expresión “la etapa de”.

*Además, el Solicitante desea respetuosamente señalar a la Examinadora los pasos detallados del proceso de síntesis para los derivados de amanitina 5'-, 4'- y 7'-hidroxilados están incluidos en los Ejemplos B (derivado de amanitina 5'-hidroxilado), C (4 '-derivado de amanitina hidroxilado) y D (derivado de amanitina 7'-hidroxilado), respectivamente, en la memoria descriptiva presentada”.*

Esta Oficina responde que esas modificaciones no corresponden con lo requerido porque las nuevas reivindicaciones no sus características técnicas no se presentan mediante una secuencia lógica de etapas con los componentes que intervienen en cada una de ellas y las condiciones de las mismas, para obtener dicho producto final, que corresponden a las características técnicas esenciales de reivindicaciones de un proceso.

En relación a las objeciones al requisito de nivel inventivo frente al D1 (WO2014/043403) el solicitante responde lo siguiente:

*“(...) Además, aunque se han hecho numerosos intentos para modificar y derivatizar las amatoxinas (p. ej., véase Wieland et al. 1978, Critical Reviews in Biochemistry Vol. 5:3, 185-260), hasta ahora no se ha descrito ningún compuesto de amatoxina derivatizado o sintético que comprenda un grupo hidroxilo 4', 5' o 7' en el resto triptófano central. (...) el problema técnico que subyace a la presente invención con respecto a las reivindicaciones originales 8 a 13 se relaciona con los derivados de amanitina con posiciones de enlace alternativas en el anillo fenólico del residuo de triptófano y con los conjugados de amatoxina que los utilizan, respectivamente(...)Además, sería muy deseable ampliar la gama de opciones disponibles para la funcionalización, dado que los factores tales como el impedimento estérico y la reactividad pueden tener un fuerte impacto en la reactividad, en la actividad biológica y/o en la estabilidad de las amanitinas sintéticas y de sus conjugados.(...) D1 no proporciona ningún indicio o motivación, explícito o implícito, que indique al experto en la materia derivados de amanitina hidroxilados en otras posiciones*

Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

*del anillo fenólico del triptófano indol y conjugados de amatoxina que los utilizan, respectivamente, según la presente invención y, por lo tanto, no se puede considerar que haga obvia la presente invención.(...) En la Fig. 5 de la presente solicitud presentada, los resultados de los estudios de citotoxicidad comparativos con a-amanitina (grupo 6'-OH en el indol), S-desoxi- a-amanitina (30.0735, grupo 6'-OH en el indol) y Se muestra S-desoxi-5'-hidroxi-amaninamid (30.2548; grupo 5'-OH en el indol) en células HEK293 y HEK293-OATP1B3. Sorprendentemente, en las células HEK293 se ha encontrado una mayor toxicidad del derivado 5'OH, en comparación con los dos derivados 6'OH, por un factor de 40 a 60 veces."*

Esta Oficina considera validos los anteriores argumentos, en respuesta al requerimiento de nivel inventivo frente al documento (WO2014/043403), por lo tanto se concede la razón al solicitante y esta objeción se considera superada.

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  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**



Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |  |        |  |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--|--------|--|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |  |        |  |
| NC2020/0001259                                             |   | 1°                                         |   | 2°        | X | 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<br>(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   |   | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |  | -      |  |

|                                             |                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1-11                                                           |
| Palabras clave utilizadas                   | Estructura<br>nombre IUPAC<br>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<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| 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                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
| CN                                                                                                                  | WO2016142049                                                          | 15/09/2016                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | CN103153345                                                           | 12/06/2013                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
| JP                                                                                                                  | US2016/0220687                                                        | 04/08/2016                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | JP2014508767                                                          | 10/04/2014                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2014/043403                                                         | 20/03/2014                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | JP2013544231                                                          | 12/12/2013                                      | -                                      | -                                         | A                                             |

|                                                                                                                                 |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                        | Masako Nakagawa et al. Dye-sensitized photo-oxygenation of tryptophan. <i>Tetrahedron</i> .41 (11) 2125-2132. |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.                             |                                                                                                               |
| O                                                                                                                               |                                                                                                               |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de <a href="http://xxxxxxx">http://xxxxxxx</a> . |                                                                                                               |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>(2)</sup> 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 |

Oficio N° 15506 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001259

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |
| <p>Fecha del reporte de búsqueda: (19/09/2022)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |