

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

Señor (a)
SAGE THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“DERIVADOS 3-BETA 3,24-DIHDROXIESTEROLES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/041175

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de julio de 2016.

PRIORIDAD(ES): US 62/189,068 06/07/2015

US 62/332,931 06/05/2016

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 02 de enero de 2020, bajo el número NC2018/0000589, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 del radicado N° NC2018/0000589 del 02 de enero de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos y mejorado oxiesteroles que modulen el receptor NMDA para la prevención y tratamiento de afecciones asociadas con la expresión y función de NMDA.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona oxiesteroles sustituidos útiles para prevenir y/o tratar un intervalo amplio de trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos mediados por NMDA. Estos compuestos se espera que muestren potencia *in vivo* mejorada, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, capacidad de formulación, estabilidad, y/o seguridad en comparación con otros

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 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.



Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0000589 del 02 de enero de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “DERIVADOS 3-BETA 3,24-DIHIDROXIESTEROLES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de julio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014/106480	“Neuroactive steroids and methods of use thereof”	2 de octubre de 2014

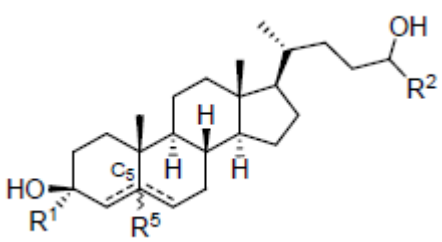
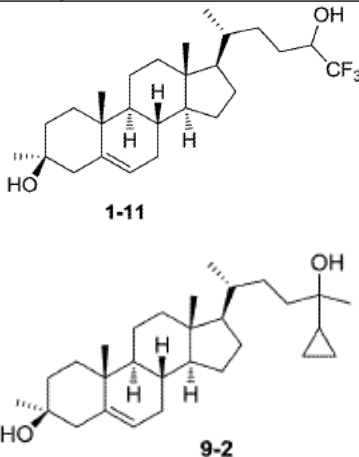
El documento D1¹ divulga compuestos 3-beta, 17-disustituídos y sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones, provistas para la prevención y el tratamiento de condiciones relacionadas al sistema nervioso central (resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la Fórmula (I) (...)” (Radicado N° NC2018/0000589 del 02 de enero de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un compuesto de la fórmula I:	Compuestos de fórmula:
	
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizado porque :	(pág. 117 y pág. 118, tabla 1) Caracterizados porque:
R1 es alquilo C 1-6	Alquilo C1
R2 es carbociclilo C3-6 o heterociclilo de 4 a 6 miembros	Trifluorometano o (carbociclilo C3 y metilo)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051062132/publication/WO2014106480A1?q=WO2014%2F106480>

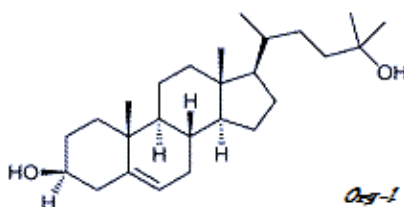


Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

R5 esta ausente o hidrógeno y  representa un enlace simple o doble, en donde cuando uno  es un enlace doble, el otro  es un enlace simple y R5 está ausente	Está ausente y existe un doble enlace entre C5 y C6
--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto “1-11” (pág. 118, tabla 1) y el compuesto “9-2” (pág. 117, tabla1), y en general compuestos análogos de la siguiente estructura “Org-1”:



Adicionalmente D1 evalúa la potenciación del receptor NMDA mediante la técnica de pinzamiento zonal de células completas para investigar los efectos de los anteriores compuestos a concentraciones de 0.1 µM y 1.0 µM (pág. 113, párr. [00286]), donde se evidencia que, a las concentraciones anteriormente descritas, los compuestos “1-11 y 9-2” tienen una potenciación del receptor NMDA en un porcentaje de 150 a 250 % mayor frente a sus análogos (tabla 1). El documento D1 también señala que durante la exploración de los análogos del compuesto “Org-1” descubrieron características de las moléculas que proveen una superior modulación del receptor NMDA; por ejemplo, los compuestos que tienen un doble enlace entre C5 y C6 o un hidrógeno alfa en C5 y la disustitución del C3 se espera incrementen la estabilidad metabólica (pág. 30, párr. [0084]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados de D1 consiste en los sustituyentes en la posición C-24 de la molécula, que contiene grupos carbociclicos y tetrahidrofurano, mientras que el sustituyente C-24 de las estructuras en D1 son trifluorometilo y una disustitución por carbociclilo (ciclopropilo) y un metilo.

No se evidencia un efecto asociado al sustituir el radical en C-24 con diferentes grupos carbociclicos o tetrahidrofurano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto 1-11 conocido en D1 con el fin de obtener compuestos con sustituyentes alternativos en la posición C-24?

Sin embargo, cambiar el sustituyente de la posición C-24 con grupos carbociclicos como el cliclopropilo para obtener un compuesto oxiesterol con actividad sobre los receptores NMDA está divulgado en el mismo documento D1, que enseña el compuesto “9-2” el cual tiene un sustituyente ciclopropilo en C-24 que posee una potenciación del receptor NMDA de 150 a 250 % o categoría C a concentraciones de 0.1 µM y 1.0 µM (pág. 117, tabla 1), lo que corresponde a una comparable actividad de los compuestos de la solicitud donde solo se establece que los resultados son mayores a 150 % o categoría C a concentraciones de 3 µM, evidenciándose así, que está dentro del rango de actividad de los compuestos divulgados en D1.

Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a sustituir los radicales de la posición C-24 por grupos carbociclicos o tetrahidrofurano, con la expectativa de lograr otros compuestos con el mismo efecto de potenciación de los receptores NMDA dado que el ciclopropilo en posición C-24 del compuesto “9-2” divulgado por D1 significó mejores resultados frente a sus análogos, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/160480	1 a 13	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que “(...) ha modificado las reivindicaciones a los compuestos que tienen un alcohol secundario en C24 y ha limitado el R2 a carbociclilo C3-6 o heterociclilo de cuatro a seis miembros. Ninguno de los compuestos citados en D1 o D2 son compuestos con hidrógeno y un carbociclilo o heterociclilo en la posición C24.”

Este despacho manifiesta estar de acuerdo con el argumento, por ende se realizó un nuevo examen donde se afecta el nivel inventivo debido a que si bien no existen divulgados compuestos con todas las características esenciales de la invención, D1 si revela compuestos como el “1-11” cuya diferencia con la invención es el sustituyente en posición C-24 y el compuesto “9-2” el cual tiene un metilo adicional en C-24 que no existe en los compuestos de la solicitud; sin embargo, no se evidenció un salto inventivo con respecto a los mismos porque todos los anteriores compuestos incluidos aquellos del presente capítulo reivindicatorio tienen resultados equivalentes, es decir, todos tienen una potenciación del receptor NMDA entre 150 y 250 %. Consecuentemente, no se reconoce que la solicitud en cuestión presente actividad inventiva.

El solicitante afirma que el “(...) es importante destacar que el examinador no demuestra por qué un experto en la materia modificaría cualquiera de los compuestos citados de una manera particular para llegar a los compuestos de Fórmula (I) de las reivindicaciones modificadas. Simplemente no hay enseñanza, sugerencia o motivación para un experto en la técnica de cómo seleccionar y modificar los compuestos de D1.”

Se aclara lo siguiente, D1 divulga que sus compuestos “1-11 y 9-2” presentaron resultados superiores en la potenciación del receptor NMDA al ser evaluados frente a una variedad de análogos, también teniendo en cuenta otras enseñanzas del arte previo más cercano D1 que divulga una parte importante de la estructura del oxiesterol, siendo su radical en C-3, así como el doble enlace entre C5 y C6 (que cumplen los compuestos de la presente invención), características que le brindan más potencia y estabilidad a los compuestos; por lo tanto es posible para un experto en la materia seleccionar estas estructuras que presentan mejores resultados como “1-11 y 9-2” y mantener las enseñanzas de D1 pero variar el sustituyente en la posición C-24 con otros grupos como

Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

carbociclicos y tetrahidrofurano, porque también el compuesto “9-2” de D1 al tener en posición C-24 un carbociclilo C3 y al presentar uno de los mejores resultados, está sugiriendo a su vez que este tipo de grupos carbociclicos pueden incidir positivamente en la actividad de los compuestos, por lo que sería elemental probar una variedad de grupos carbociclicos de mayor tamaño y tetrahidrofurano como los que presenta la solicitud, para evaluar la incidencia de este cambio en la actividad de los compuestos. En vista de lo anterior y reiterando que la presente solicitud no demuestra que sus resultados en la potenciación del receptor NMDA sean mejores al cambiar el radical C-24 frente a lo que está divulgado en el arte previo, se infiere la falta de nivel inventivo en la presente solicitud.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000589		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/041175		6 de julio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
6 de julio de 2015				x					
Solicitante									
SAGE THERAPEUTICS INC.									
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	
Palabras clave utilizadas	Oxysterols 24 Hydroxycholesterol Neuroactive steroid N-methyl-D-aspartate Receptors
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/567, A61K 31/566
	CPC:

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	WO2014/106480	02/10/2014	1 a 13	Pág. 113, párr. [00286], pág. 117; pág. 118, tabla 1	Y
	WO2013/036835	14/03/2013	-	-	A
	WO2014160441	02/10/2014	-	-	A
Espacenet	US2012/0115169	10/05/2012	-	-	A
	WO2009/073186	11/06/2009	-	-	A
Googlepatent	WO2008/041003	10/04/2008	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Paul , S.M. 2013. The Major Brain Cholesterol Metabolite 24(S)-Hydroxycholesterol Is a Potent Allosteric Modulator of N-Methyl-D-Aspartate Receptors. <i>The Journal of Neuroscience</i> , 33(44):17290 –17300			
⁽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.			“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.		

Oficio N° 3609 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

“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. “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: (27/02/2020)	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	