

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

Señores
SAGE THERAPEUTICS INC.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/041175.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de julio de 2016.

PRIORIDADES: US, 62/189,068, 06 de julio de 2015.

US, 62/332,931, 06 de mayo de 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)

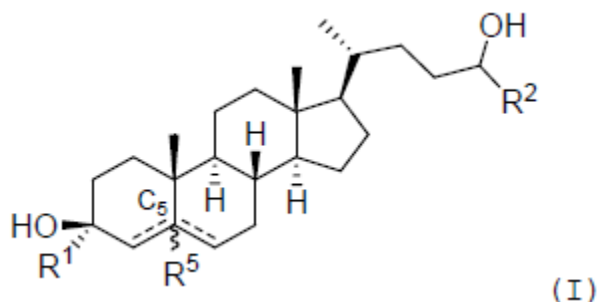
Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de agosto de 2020, bajo el número NC2018/0000589, por ajustarse a los requisitos legales.

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 16 del radicado N° NC2018/0000589 del 19 de agosto de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos y mejorados oxiesteroles que modulen el receptor NMDA para la prevención y tratamiento de afecciones asociadas con la expresión y función de NMDA (pág. 2, lín. 12 a 15).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de acuerdo a la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Y se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados (pág. 3, lín. 1 a 9).



Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

3. 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 encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014160480	“Neuroactive steroids and methods of use thereof”	02 de octubre de 2014

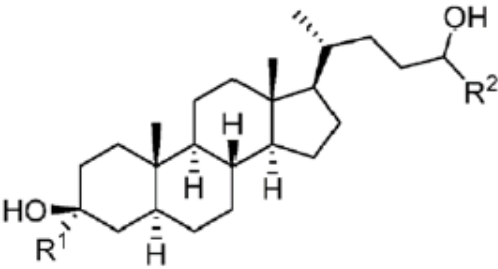
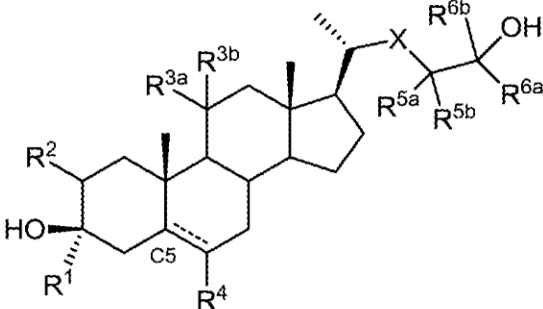
El documento D1¹ divulga compuestos esteroidales 3-beta, 17-beta disustituidos y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como composiciones farmacéuticas son provistas para la prevención y tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con el sistema nervioso central (CNS) (resumen).

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

4.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “ Un compuesto de la fórmula (I-C-i) (...)” (Radicado N° NC2018/0000589 del 19 de agosto 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-C-i):	Un compuesto de formula (I):
 (I-C-i) O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizado porque:	 (I) O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde; R ² , R ^{3a} , R ^{3b} , R ⁴ , R ^{5a} , R ^{5b} y R ^{6b} es hidrogeno X es C(R ^x) ₂ donde R ^x es H - - - representa un enlace sencillo, y el H del C5 es configuración alfa (reiv. 1 y 2)
R ¹ es alquilo C ₂₋₆	R ¹ es un alifático no sustituido, por ejemplo, CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , o -CH ₂ CH ₂ CH ₃ (reiv. 1 y 2).
R ² es alquilo C ₂₋₆	R ^{6a} es alquilo no sustituido(reiv. 1 y 2).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 no es nuevo porque sus características, habían sido divulgadas previamente en el documento D1.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051625437/publication/WO2014160480A1?q=WO2014160480>

Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

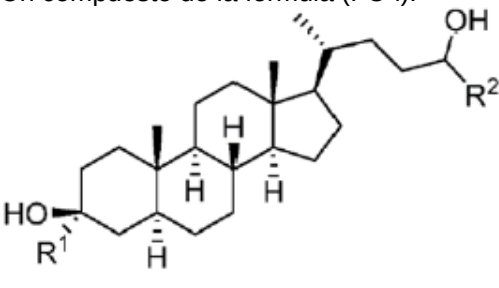
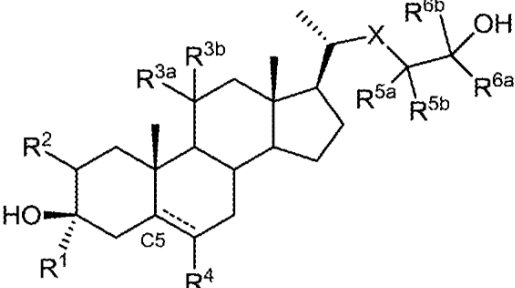
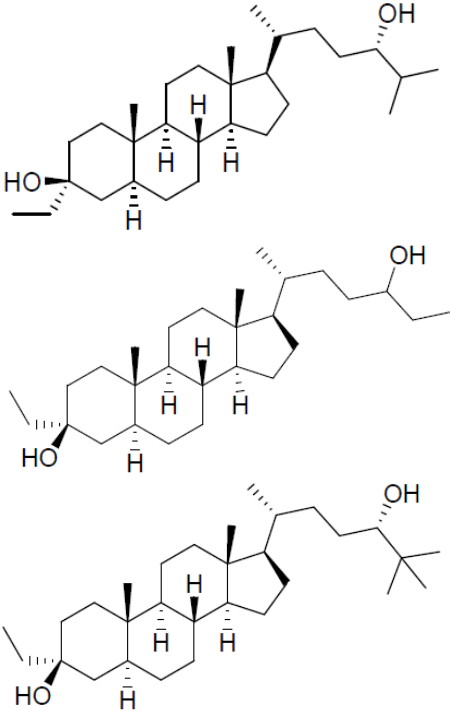
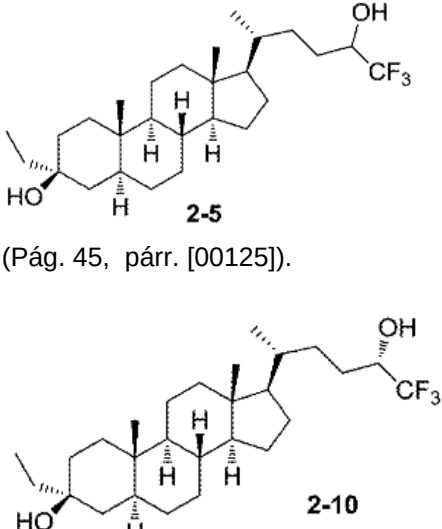
Ref. Expediente N° NC2018/0000589

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3, 5 y 6 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

4.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 4 consiste en: “El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (...)” (Radicado N° NC2018/0000589 del 19 de agosto de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto de la fórmula (I-C-i):  (I-C-i) O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizado porque:	Un compuesto de formula (I):  (I) O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde; R2, R3a, R3b, R4, R5a, R5b y R6b es hidrogeno X es C(RX)2 donde Rx es H - - - representa un enlace sencillo, y el H del C5 es configuración alfa (reiv. 1 y 2).
R1 es alquilo C2-6	R1 es un alifático no sustituido, por ejemplo, CH3, -CH2CH3, o -CH2CH2CH3 (reiv. 1 y 2).
R2 es alquilo C2-6	R6a es alquilo no sustituido (reiv. 1 y 2).
El compuesto de la fórmula (I-C-i) está seleccionado del grupo que consiste de: 	Un compuesto de formula I seleccionado de:  2-5 (Pág. 45, párr. [00125]). 2-10 (pág. 46).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga un compuesto de formula (I) (reiv. 1), en

Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

especial los compuestos denominados “2-5” y “2-10” (pág. 45 y 46). Dichos compuestos son moduladores del receptor NMDA útiles para la prevención y el tratamiento de condiciones del sistema nervioso central (pág. 2 y 3, párr. [0007]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que los compuestos de la invención incluyen diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R²) tales como isopropilo, etilo y terc-butilo, mientras que el sustituyente R^{6a} del documento D1 es trifluorometilo.

No hay efecto asociado al incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R²) tales como isopropilo, etilo y terc-butilo. Los compuestos de la invención en ensayos de potenciación del receptor NMDA (ensayos Patch Clamp con células de mamífero) presentaron (a 3 µM) % de potenciación >150, por su parte, los compuestos divulgados por D1 (a 0.1 y 1 µM) presentaron % de potenciación en el rango de 150 a 250 (pág. 114 a 118). No se evidencia alguna diferencia en ambos resultados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener compuestos moduladores del receptor NMDA alternativos?

Sin embargo, incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R²) tales como isopropilo, etilo y terc-butilo, ya está divulgado en el mismo documento D1, porque este enseña ejemplos del sustituyente R^{6a} (posición C24) los cuales pueden ser: etilo (C₂), isopropilo (C₃) y terc-butilo (C₄) (pág. 37, párr. [00108]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir diferentes grupos sustituyentes tales como isopropilo, etilo y terc-butilo del documento D1 en la posición C24 de la estructura molecular divulgada en el mismo, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el carbono al cual va unido el sustituyente R^{6a} puede tener configuración S o R (pág. 39, párr. [00117])

Las reivindicaciones dependientes 7 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

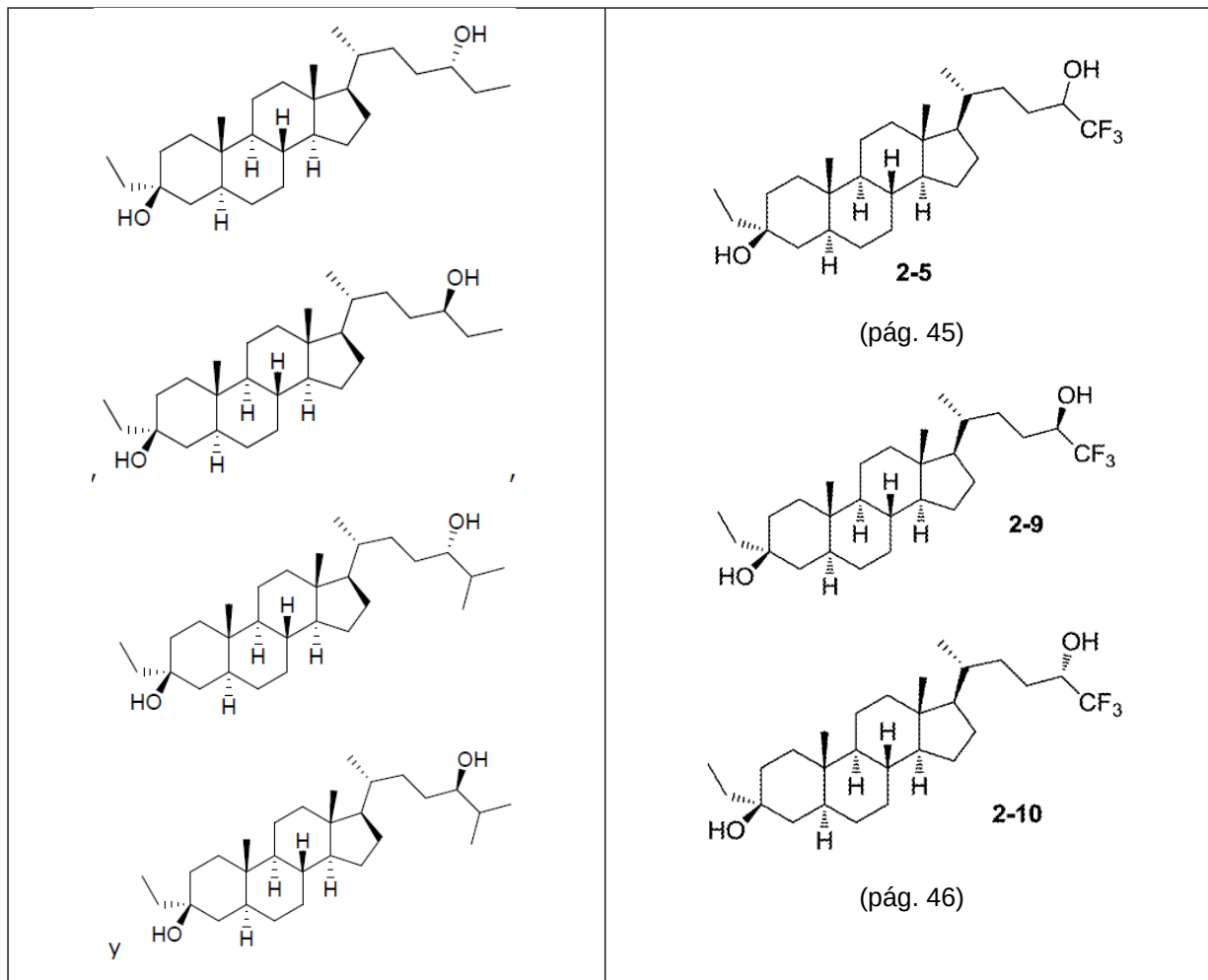
La reivindicación 12 consiste en: *“Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (...)”* (Radicado N° NC2018/0000589 del 19 de agosto de 2020).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de	Un compuesto de formula (I) seleccionado de:

Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589



El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12 porque divulga varias específicas combinaciones de elementos que proveen compuestos moduladores NMDA de fórmula (I) (pág. 2 párr. [0007], pág. 3, párr. [0008]) para tratar prevenir condiciones relacionadas con el sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés) (pág. 4, párr. [0010]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que los compuestos de la invención incluyen diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R^2) tales como isopropilo y etilo mientras que el sustituyente R^{6a} del documento D1 es trifluorometilo.

No hay efecto asociado al incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R^2) tales como isopropilo y etilo. Los compuestos de la invención en ensayos de potenciación del receptor NMDA (ensayos Patch Clamp con células de mamífero) presentaron (a 3 μ M) % de potenciación >150, por su parte, los compuestos divulgados por D1 (a 0.1 y 1 μ M) presentaron % de potenciación en el rango de 150 a 250 (pág. 114 a 118). No se evidencia alguna diferencia en ambos resultados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener compuestos moduladores del receptor NMDA alternativos?

Sin embargo, incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición C24 (R^2) tales como isopropilo y etilo, ya está divulgado en el mismo documento D1, porque este enseña



Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

ejemplos del sustituyente R^{6a} (posición C24) siendo estos: etilo (C₂) e isopropilo (C₃) (pág. 37, párr. [00108]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir diferentes grupos sustituyentes tales como isopropilo y etilo del documento D1 en la posición C24 de la estructura molecular divulgada en el mismo, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el carbono al cual va unido el sustituyente R^{6a} puede tener configuración S o R (pág. 39, párr. [00117])

Las reivindicaciones dependientes 13 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 12, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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	WO2014160480	1 a 3, 5 y 6.	Novedad
		4, 7 a 16.	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que los compuestos de D1 no divulga ni sugiere las estructuras reveladas en el presente estudio ya que *“los compuestos de fórmula (I-C-i) requieren, entre otros, un hidrógeno alfa en C5, un sustituyente alquilo C2-6 en C3 y un sustituyente alquilo C2-6 en C24, que es un alcohol secundario. Un experto en la técnica necesitaría realizar varias modificaciones a los compuestos de D1 identificados por el examinador, “1-11” y “9-2”, para llegar a los compuestos reclamados actualmente. Además, ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 comprende tanto un sustituyente alquilo C2-6 en C3 como un sustituyente alquilo C2-6 en C24, y mucho menos la combinación reclamada de un sustituyente alquilo C2-6 en C3, un sustituyente alquilo C2-6 en C24, y un hidrógeno alfa en C5.”*

Esta oficina se permite aclarar que, los compuestos divulgados en el documento D1 (formula (I)) cumplen con las características esenciales de la formula Markush del presente estudio (I-C-i); a su vez la diferencia encontrada en las estructuras específicas de la invención y los compuestos específicos del documento D1, es decir los sustituyentes del C24 (etilo, isopropilo y tec-butilo), están sugeridos por este último, que enseña que dichos sustituyentes pueden ser alquilo C₁ a C₆ como etilo, isopropilo y terc-butilo, sumado a esto, no se evidencia que estas diferencias hayan significado una mejoría sobre algún aspecto relacionado a los compuestos como por ejemplo, los ensayos de potenciación del receptor NMDA, los cuales arrojan resultados iguales en la presente solicitud y en el arte previo más cercano D1, por lo tanto, no se reconoce un salto inventivo para 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

Oficio N° **11354** de **10 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

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° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000589		1°		2°		3°	X	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			
06 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	1 a 16
Palabras clave utilizadas	Oxysterols 24 Hydroxycholesterol Neuroactive steroid N-methyl-D-aspartate OR NMDA 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	WO2014160441	02/10/2014	-	-	A
	WO2014160480	02/10/2014	1 a 16	Reiv. 1 y 2; pág. 45, párr. [00125]; pág. 46; pág. 2 y 3, párr. [0007]; pág. 114 a 118 (tabla 1); pág. 37, párr. [00108]; pág. 39, párr. [00117].	X, Y
	US2012041016	16/02/2012	-	-	A
EPO	WO2013036835	14/03/2013	-	-	A
	Paul et al <i>The Journal of Neuroscience</i> .	2013	-	-	A
Espacenet	US2012/0115169	10/05/2012	-	-	A
	WO2009/073186	11/06/2009	-	-	A
	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. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Paul S.M et al. (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					

Oficio N° 11354 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000589

“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. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“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.
Fecha del reporte de búsqueda: 07/09/2020	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	