

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

Señor(a)
SAGE THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/048267

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de agosto de 2017.

PRIORIDAD(ES): 23/08/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/378,582

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 3 de abril de 2019, bajo el número NC2019/0003344, por ajustarse a los requisitos legales.

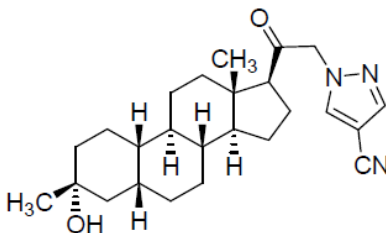
2. Objeto de la invención

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 46 del radicado N° NC2019/0003344 del 3 de abril de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar nuevas y mejoradas formas cristalinas neuroactivas que actúen como agentes moduladores para excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas del esteroide 19-NOR-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido de Fórmula (I), métodos de preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas que las comprenden.



Fórmula (I)



Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 39 a 46 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se refieren a la forma de usar el compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 39 a 46 no es patentable de acuerdo con el artículo 14.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002596 el 20 de marzo de 2019, tituló la invención como: “UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMAS CRISTALINAS DEL ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO Y MÉTODOS DE OBTENCION”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros físicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13.
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

- No se señalan por lo menos 20 picos en los compuestos reclamados y por tanto no se puede identificar sin ambigüedad los cristales reclamados. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.
- Los términos: “sustancialmente” (reivindicaciones 6, 11, 12, 19-20, 23 a 34) y “cualquiera de los patrones de difracción en polvo” (reivindicaciones 23, 34) precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar el término.



Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

- Las reivindicaciones 6, 11, 12, 19-20, 23 a 34 no son claras porque hacen referencia a la descripción cuando mencionan: “*como se representa en la figura (...)*”. Por lo anterior, se sugiere adicionar todas las características que considere necesarias el solicitante en cada una de las reivindicaciones mencionadas, teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas y eliminar cualquier referencia a las figuras.
- La reivindicación 35 no es concisa porque menciona un método pero la secuencia de etapas técnicas solo menciona “*cristalización de una forma solubilizada*” y “*o conversión de suspensión espesa*”. Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas.
- El término: “*aproximadamente*”, en la reivindicaciones 13, 14, 21, 22, 26, 37 es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

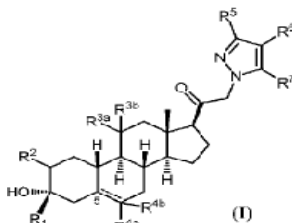
5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de agosto de 2016 que es 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	WO/2014/169833	“19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL STEROIDS AND METHODS OF USE THEREOF”	23 de octubre de 2014
D2	Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare	“POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS”	2009

D1¹ divulga esteroides 19-nor C21 pirazolilo C3,3 disustituídos con de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se considera que dichos compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con el SNC (Sistema Nervioso Central), por ejemplo, el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos convulsivos, trastornos de la memoria y/o cognición, trastornos del movimiento, trastornos de la personalidad, trastornos del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, enfermedades vasculares, trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia y tinnitus (Resumen).



D2² divulga la propiedad que tienen los compuestos de

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20141023&CC=WO&NR=2014169833A1&KC=A1

²Harry G. Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición, 2009.

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

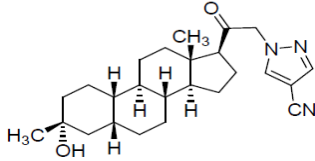
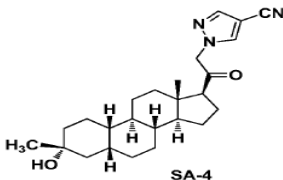
poseer distintas formas cristalinas que pueden ser aisladas y como la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas diferentes. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular (Pág. 1-3, Tabla 2), también se refiere a métodos de preparación (Pág. 76-139) y métodos de caracterización de los polimorfos (Pág. 318-430).

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

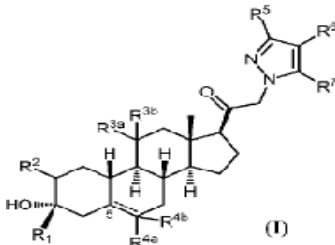
6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto cristalino de la fórmula (I): (...)” (Radicado N° NC2019/0003344 del 3 de abril de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto cristalino	Compuesto sólido	Enseña el polimorfismo como una habilidad que poseen los compuestos de existir en varias formas cristalinas que tienen diferentes propiedades físicas en fase sólida como la solubilidad, higroscopicidad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas
 Fórmula (I)	 Ejemplo 20, Compuesto SA-4	(Pág. 1-4, 15-19).

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos 19-nor (es decir, C19 desmetilo), relacionados con progesterona, desoxicorticosterona y sus metabolitos, con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, estabilidad y seguridad. Una característica clave de los compuestos es la disustitución en la posición C3 (Pág. 3, Líneas 27-30). Los compuestos son esteroides 19-nor-C21-N-pirazolilo C3,3-disustituido, de acuerdo con la fórmula (I) (Pág. 4, Líneas 13-14).



Estos compuestos actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando al receptor GABA_A de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediada por su capacidad para modular el receptor GABA_A, se espera que dichos compuestos tengan actividad en el SNC (Pág. 6, Líneas 13-14). Este documento también divulga que los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a)

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (Pág. 82, Líneas 15-17).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el sólido es una forma cristalina.

No hay evidencia de que la forma cristalina proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporciona el sólido de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar el compuesto en otras formas sólidas alternativas?

Sin embargo, las técnicas de obtención de formas sólidas alternativas de compuestos farmacéuticos ya se encuentran divulgadas en D2 que se refiere a características de los polimorfos, sus formas cristalinas y sus propiedades como solubilidad, higroscopicidad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas (Pág. 1-4 y 318-430). Adicionalmente, D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría, XRD en monocristal, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

De igual manera, se señala que el método reclamado en la reivindicación 35 no tiene nivel inventivo, porque las etapas de cristalización de una forma solubilizada del compuesto 1 o conversión de suspensión espesa; están sugeridas en el estado de la técnica D1, (Pág. 82, Líneas 15-17) y D2, (Pág. 76-139) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el método reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 36 y 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 35, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Asimismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 38 no tiene nivel inventivo, porque los componentes: el compuesto cristalino de Formula (I) y el excipiente farmacéuticamente aceptable; están sugeridos en el estado de la técnica D1, (Pág. 66-71) y D2, (Pág. 1-21) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

7. 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	WO/2014/169833	1 a 38	Nivel Inventivo

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

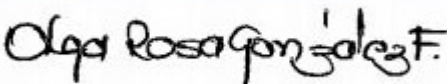
Ref. Expediente N° NC2019/0002596

D2	Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare	1 a 38	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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002596		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/048267		23 de agosto de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
23 de agosto de 2016				X					
Solicitante									
SAGE THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	39 - 46	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 38
Palabras clave utilizadas	Búsqueda por estructura, neuroactive, steroids, crystalline form, XRPD pattern, pharmaceutical composition, polymorphism, CNS-related disorder, 19-nor C3, 3-disubstituted C21-N-pyrazolyl
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 231/14, A61K 31/415, A61P 25/00, A61P 3/00, A61P 27/02, A61P 27/00
	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 USPTO	WO2014169833	23/10/2014	1-38	Pág. 3, Líneas 27-30, Pág. 6, Líneas 13-14, Pág. 82, Líneas 15-17	Y
	WO2016061537	21/04/2016	-	-	A
Patbase	WO20077255	16/04/2020	-	-	A
	US2016108080	21/04/2016	-	-	A
	US2016083418	24/03/2016	-	-	A
	US2016229887	11/08/2016	-	-	A
	US2013245253	19/09/2013	-	-	A
STNext	US5939545	17/08/1999	-	-	A
	WO2013056181	18/04/2013	-	-	A
	WO2013036835	14/03/2013	-	-	A
Google Académico	Brittain, H. G. (1)	2009	1-38	(Pág. 1-3, Tabla 2, Pág. 76-139, Pág. 318-430)	Y
	Shekunov, B. et al. (2)	2000	-	-	A
	Gao, Z. et al. (3)	2001	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		(1) Brittain, H. G. (2009) Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp.		(2) Shekunov, B. et al. (2000). Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. Journal of Crystal Growth 211 pp 122-136			
		(3)Gao, Z. et al. (2001). Crystalline solids. Advanced Drug Delivery Reviews 48 pp 3–26			

Oficio N° 8055 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002596

O	Lian Yu, (2001) Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization, Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (1) pp 27-42.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“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.	“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.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: (11/03/2021)	
Examinador: Nubia Milena Pinzón Ibañez	