

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

Señores
COMPASS PATHFINDER LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PREPARACIÓN DE PSILOCIBINA, DIFERENTES FORMAS POLIMÓRFICAS, INTERMEDIARIOS, FORMULACIONES, Y SU USO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2018/057811

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de octubre de 2018.

PRIORIDAD: 09 de octubre de 2017, GB (REINO UNIDO), 1716505.1, 28 de junio de 2018, GB (REINO UNIDO), 1810588.2, 09 de octubre de 2018, GB (REINO UNIDO), 1816438.4

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 25 de agosto de 2013 bajo el número NC2020/0005643, 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 no acepta las modificaciones presentadas por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente, particularmente en las reivindicaciones 26 a 28 se reclama:

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el 0% al 30% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 70% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el 0% al 20% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 80% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el 0% al 15% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 85% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

No obstante, en la memoria descriptiva se menciona:

“En una forma de realización, la microcristalina silicificada como relleno puede comprender un primer relleno, que tiene un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 45 a 80 micrómetros en una cantidad de hasta 30%, más preferentemente hasta 20%, más preferentemente aún hasta 15% o menos, y un segundo relleno, que tiene un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 90 a 150 micrómetros, en una cantidad de hasta 70%, más preferentemente hasta 80, y más preferentemente aún hasta 85% o más, en peso.” (pág. 44, líneas 17 a 24 de la descripción).

Por lo tanto, los rangos reclamados entre 0% al 30%, 0% al 20%, 0% a 15% y 70% al 100%, 80% al 100% y 85% al 100% no habían sido considerados inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proveer psilocibina químicamente pura, de forma polimórfica consistente, para su administración a sujetos humanos, además obtenerla en cantidades de lotes a gran escala y proveer un método escalable para cristalizar psilocibina en una forma polimórfica deseada.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona psilocibina cristalina en forma de Polimorfo A o Polimorfo A' y su método de elaboración.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 06 de mayo de 2020.

4. 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:

“No serán patentables:

(...) 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 las reivindicaciones 15 y 25 no son patentables, toda vez que, se refieren a la administración de una dosis de 0.01 mg/kg a 1 mg/kg de psilocibina cristalina en forma de polimorfo A o A' y a un método para tratar la depresión resistente a fármacos.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 19 a 21, 23 y 24 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0005643 el 25 de agosto de 2023, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere revisar el mismo y realizar los ajustes pertinentes para reflejar adecuadamente las características técnicas esenciales de la invención.

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

6.2. 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 reclama un polimorfo A y un polimorfo A', sin embargo, la caracterización del difractograma y termograma está dado para una única forma polimórfica. Por lo tanto, no es clara la diferencia entre los polimorfos reclamados. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales de los polimorfos reclamados.

La reivindicación 1 define los polimorfos utilizando un número limitado de picos de rayos X. Una selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD, no caracterizan adecuadamente el polimorfo. Para distinguir entre varios polimorfos, deben caracterizarse con precisión y no seleccionando de manera aproximada un grupo de picos, sino especificando los picos principales de las intensidades más altas que caracterizarían el cristal de forma clara y sin ambigüedades (preferiblemente seleccionando los diez picos específicos que tienen la intensidades más altas). La caracterización por un número limitado de picos en el espectro XRPD no es suficiente para caracterizar el compuesto cristalino por un experto en la materia y distinguirlo de diferentes formas cristalinas. Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger.

Las reivindicaciones 1, 3, 5 y 26 hacen referencia a las figuras, según las expresiones: *"como se ilustra sustancialmente en la Figura 7a o 7b"*, *"como se ilustra en la Figura 8a o 8b"*, *"como se ilustra sustancialmente en la Figura 7a"*, *"como se ilustra en la Figura 8a"*, *"como se ilustra sustancialmente en la Figura 7b"*, *"como se ilustra en la Figura 8b"*, *"como se ilustra sustancialmente en la Figura 7a"*, *"como se ilustra en la Figura 8a"*. Se sugiere eliminar la referencia a figuras y describir las características que se desea proteger de forma clara y concisa.

Las reivindicaciones 1, 3, 5 y 26 emplean el término: *"sustancialmente"*, que es relativo por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 16, 17, 18, 26 y 27, emplean los términos: *"uno o más"*, *"al menos"*, *"menos de"*, *"superior a"*, *"aproximadamente"* y *"más de"*, los cuales son imprecisos, y, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 7 emplea la expresión: *"tal como"*, que precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 7 reclama: *"ii) un contenido de agua de <0.5% p/p; o iii) <0.5% p/p de pérdida en el termograma de TGA..."*. Si bien el símbolo "<" es ampliamente conocido en el campo técnico, se sugiere emplear el término al cual se refiere, e incluso, se sugiere reclamar el rango concreto para definir de manera concisa el material a proteger.

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

La reivindicación 10 se refiere a: “... *que comprende espectros que se ajustan a una o más cualesquiera de las Figuras 10 a 13*”, la cual no es una característica técnica que defina a la invención. Sírvese eliminar dicha reivindicación.

La reivindicación 11 reclama: “...*que comprende los criterios de aceptación de uno o más atributos de calidad de la Tabla 9, puntos 6 a 13*”. Se advierte que el capítulo reivindicatorio debe ser claro y conciso y no debe hacer referencia expresa a la descripción. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

La reivindicación 12 no es clara porque no presenta características ni de un producto ni de un método. El lote se podría entender como el resultado alcanzar obtenido a través del método. Sin embargo, los resultados alcanzar tampoco corresponden a características técnicas esenciales, por lo tanto, se sugiere eliminar dicha reivindicación.

El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que presenta dos reivindicaciones independientes de proceso (reivindicaciones 22 y 26). Sírvese dejar una única reivindicación independiente reclamando en ella todas las características técnicas esenciales y las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

Las reivindicaciones independientes 22 y 26 reclaman un método, 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 el procedimiento.

La reivindicación 27 describe características técnicas esenciales del método reclamado, por lo tanto, se sugiere incluir dicha información en la reivindicación independiente de proceso.

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

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de octubre de 2017, 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	US3192111	“METHOD OF INDUCING THERAPEUTIC TRANQUILIZATION WITH PSILOCYBIN AND PSILOCIN”	29 de junio de 1965
D2	Shirota, O., <i>Et al.</i> Journal of Natural Products	“CONCISE LARGE-SCALE SYNTHESIS OF PSILOCIN AND PSILOCYBIN, PRINCIPAL HALLUCINOGENIC CONSTITUENTS OF “MAGIC MUSHROOM”	30 de mayo de 2003

D1¹ divulga psilocibina y psilocina y su preparación a partir de los denominados hongos alucinógenos: *Psilocybe*, *Stropharia*, *Panaeolus*, *Conocybe*, *Amanita* y *Russula*, en cantidades suficientes para obtener la sustancia activa a escala preparativa (col. 1, líneas 17 a 27).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/0268890313/publication/US3192111A?q=US3192111>

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

D2² divulga la síntesis a gran escala de psilocina (1) y psilocibina (2), los principales componentes alucinógenos del "hongo mágico", que se lograron sin purificación cromatográfica (resumen).

8. 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.

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020) refiere a: *"Psilocibina cristalina en forma de Polimorfo A o Polimorfo A', caracterizada por uno o más de los siguientes:"*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Psilocibina cristalina en forma de Polimorfo A o Polimorfo A', caracterizada por uno o más de los siguientes: <u>Uno</u> a. Picos de XRPD a 11.5, 12.0 y 14.5 °2θ ± 0.1°2θ	Psilocibina cristalina La Psilocibina se recrystaliza en agua Col. 2, líneas 67 a 69

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

D1 menciona que la psilocibina se recrystaliza en metanol o agua. La recrystalización en agua produce agujas blancas muy finas (col. 2, líneas 67 a 69). Mediante este proceso se obtiene psilocibina en estado analíticamente puro (col. 4, líneas 23-24).

Teniendo en cuenta que el proceso de obtención del compuesto de D1, presenta una etapa donde se psilocibina se crystaliza en agua y luego se seca, se presume que la forma crystalina corresponde a la forma polimorfo A o forma polimorfo A' reclamada. Se aclara que cuando los cristales se preparan mediante un método que se superpone con la gama de condiciones descritas en la presente solicitud, se asume que los cristales de la técnica anterior tienen la misma forma, es decir, la forma A o A', por lo tanto, el polimorfo reclamado no recupera novedad por el hecho de medir el patrón de difracción de rayos X.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 7 y 9 a 12 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Así mismo, la reivindicación independiente 13, tampoco cumple con el requisito de novedad, porque D1 divulga que la psilocibina es psicotrópicamente activa y se emplea en terapia como tranquilizante. Se formula como inyección subcutánea o administración oral de 2 a 8 mg, la cual produce un estado de ánimo eufórico pronunciado acompañado de falta de espontaneidad y un sentimiento de indiferencia. Cuando se administra en

²Shirota, O., Hakamata, W., Goda, Y. (2003). Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of "Magic Mushroom." Journal of Natural Products, 66(6), 885–887. <https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/pdf/psilocin-psilocybin.large-scale.pdf>. Consulta realizada el 11 de mayo de 2013.



Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

dosis más altas, ocurren cambios en la percepción junto con síntomas autonómicos (col. 3, líneas 28 a 36).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 14, 16 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad, bajo las enseñanzas de D1.

De igual manera la reivindicación independiente 22 (NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020) refiere a: *“Un método para la fabricación a gran escala de psilocibina (12) en forma de Polimorfo A (12A) caracterizado (...)”*. 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 método para la fabricación a gran escala de psilocibina en forma de Polimorfo A que comprende: Someter la psilocibina a un paso de cristalización de agua Secado controlado Producir un polimorfo A de psilocibina cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 7 a 11.	Un método para la fabricación de Psilocibina cristalina que comprende La psilocibina se recristaliza tres parte de agua hirviendo Se seca a 100°C Se obtiene psilocibina cristalina Col. 3, líneas 1 a 6

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 22 no es nueva bajo las enseñanzas de D1.

D1 describe un método para elaborar un compuesto psilocibina que comprende disolver psilocibina en tres partes en peso de agua hirviendo. Los cristales se secan en alto vacío a 100°C, produciéndose una disminución de peso del 10,4%. Los resultados del análisis elemental dan la fórmula empírica $C_{12}H_{17}O_4N_2P$ (peso molecular 284,2g/mol) (col. 3, líneas 1 a 6).

Se reitera que, que el proceso de obtención del compuesto de D1, presenta una etapa donde se psilocibina se cristaliza en agua y luego se seca. Por lo tanto, se aclara que cuando los cristales se preparan mediante un método que se superpone con la gama de condiciones descritas en la presente solicitud, se asume que los cristales de la técnica anterior tienen la misma forma, es decir, la forma A o A', en consecuencia, el polimorfo reclamado no recupera novedad por el hecho de medir el patrón de difracción de rayos X.

De igual manera, la reivindicación 26 no cumple con el requisito de novedad, porque un método para la fabricación de psilocibina caracterizado porque comprende someter la psilocibina a un paso de cristalización de agua, con secado controlado, para producir cristales ya había sido divulgado en D1 (col. 3, líneas 1 a 6). Se aclara una vez más que el polimorfo reclamado no recupera novedad por el hecho de medir el patrón de difracción de rayos X.

8.2. 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 dependiente 8 (NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020) refiere a: *“Psilocibina cristalina en forma de Polimorfo A o Polimorfo A' (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Psilocibina cristalina en forma de Polimorfo A o Polimorfo A'	Psilocibina	Psilocibina
Pureza química superior al 97% por HPLC,	Cristales de Psilocibina	Cristales de Psilocibina
Ninguna impureza única superior al 1% incluyendo el ácido fosfórico según se mide por ³¹ P RMN, y psilocina según se mide por HPLC.	Psilocibina 87,5%	Se obtiene psilocibina en estado analíticamente puro
	Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	Col. 3, líneas 1 a 6

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga la síntesis de Psilocibina y su posterior cristalización con etanol para producir cristales de psilocibina (87,5%) como un polvo cristalino de aguja blanca (pág. 887, (8) y Psilocybin (2)).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el compuesto divulgado en D2, consiste en especificar que el compuesto tiene una pureza química superior al 97% por HPLC, y ninguna impureza única superior al 1% incluyendo el ácido fosfórico según se mide por ³¹P RMN, y psilocina según se mide por HPLC.

El efecto que se logra al especificar la pureza química y la cantidad de impurezas consiste precisamente en la obtención de un compuesto cristalino de psilocibina de mayor pureza y estabilidad en comparación con el obtenido en D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto cristalino conocido en D2 con el fin de proporcionar un compuesto cristalino de psilocibina de mayor pureza y estabilidad?

Sin embargo, obtener un producto con una mayor pureza ya está divulgado en D1 que describe un compuesto de psilocibina que consiste en cristalizar psilocibina en metanol o agua. La recrystalización en agua produce agujas blancas muy finas (col. 2, líneas 67 a 69). Mediante este proceso se obtiene psilocibina en estado analíticamente puro (col. 4, líneas 23-24). La psilocibina se formula para tratar enfermedades mentales y psicosis y son útiles como ayuda a la psicoterapia en enfermos mentales (tranquilización, represión de la ansiedad, etc.) (col. 3, líneas 36 a 38).

Es importante hacer hincapié en que, es ampliamente conocido los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico. Las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica juegan un papel crucial en la variación de las propiedades fisicoquímicas, tales como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpía, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, y entre otras. Estas variaciones en las propiedades de las fases cristalinas tienen un impacto directo en el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Un aspecto primordial después de establecer el alcance de las posibles formas polimórficas es definir los límites de estabilidad de dichas formas y entender cómo pueden interconvertirse. Es crucial determinar, al menos, cuál forma cristalina es la más estable, ya que esta selección sería fundamental para continuar con el desarrollo del compuesto farmacéutico. Este proceso es esencial para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del medicamento, asegurando su óptima calidad y disponibilidad para el tratamiento médico (pág. 1-4). Este tipo de polimorfos con estructuras cristalinas se pueden caracterizar con diferentes métodos, entre los que se encuentran la difracción de rayos X en polvo (pág.



Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

318)³. Por lo tanto, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto Psilocibina, ya conocido en D1 y D2, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma cristalina de mayor pureza y estabilidad. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 8 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener un compuesto cristalino de psilocibina con mayor pureza sugerido en D1 en el compuesto de D2, junto con modificaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 27 (NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020) refiere a: “Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde	Un método Pág. 887, Psilocybin (2)	Un método Col. 3, líneas 1 a 6
La psilocibina se recristaliza en 10-20 vol de agua	La psilocibina se recristaliza etanol Pág. 887, Psilocybin (2)	La psilocibina se recristaliza en 3 partes en peso de agua Col. 3, líneas 1 a 6
Se calienta con agitación a una temperatura de al menos 70 °C	La mezcla se agita - Pág. 887, Psilocybin (2)	Se calienta en agua hirviendo a (T aproximada 100°C) Col. 3, líneas 1 a 6
Se filtra con pulido	Se filtra por succión Pág. 887, Psilocybin (2)	-
Se siembra a una temperatura de aproximadamente 70 °C	El volumen se evapora (calentamiento T aprox. 70°C) Pág. 887, Psilocybin (2)	-
Se enfría a aproximadamente 5°C en un período de más de 2 horas	El producto se lava con EtOH para producir psilocibina (enfriamiento) Pág. 887, Psilocybin (2)	-

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 27, ya que divulga un método para elaborar psilocibina que comprende: Hacer reaccionar psilocina (5,4g), disuelta en THF anhidro (265mL), con n-butil-litio (2,6M) en n-hexano (11,5mL) con agitación a -78 °C y tetrabencilpírofosfato (18,0g), la reacción se deja calentar a 0 °C, y se monitorea la producción del intermediario dibencil 3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-4-il fosfato (“7”). Al verificar su presencia, se agrega gel de sílice amino propílico, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de una almohadilla de Celite por succión, el filtrado se concentra a vacío, se re-disuelve en CH₂Cl₂ y el precipitado (“8”) se recoge por filtración. Posteriormente, se hace reaccionar Bencil[2-(4-oxiindol-3-il)etil]dimetilamonio}-4-O-bencilo fosfato (“8”) (10,5 g) en MeOH (225 ml) se añade un catalizador de carbón activado con paladio al 10% en atmósfera de argón y la suspensión se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Dos horas más tarde, se añade H₂O (50 ml) a la mezcla y se agita durante una hora más en

³Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229
Página 8 de 15



Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

atmósfera de hidrógeno, para obtener **Psilocibina**. La solución de reacción se filtra a través de una capa de Celite por succión y el volumen se reduce por evaporación para formar material cristalino. El producto se recoge por filtración y se lava con EtOH para producir **Psilocibina** (5,6 g, 87,5%) como un polvo cristalino de aguja blanca (pág. 887, (8) y Psilocybin (2)).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 27 y el método divulgado en D2, consiste en que la cristalización de la psilocibina se realiza con agua y en incluir las etapas de: agitación a una temperatura de al menos 70 °C, se siembra a una temperatura de aproximadamente 70 °C y se enfría a aproximadamente 5 °C en un período de más de 2 horas.

El efecto que se logra al realizar la cristalización de psilocibina con agua e incluir las temperaturas en las diferentes etapas consiste en la obtención de un compuesto con una mayor pureza y estabilidad en comparación con el obtenido en D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de proporcionar un método de preparación de psilocibina de mayor pureza y estabilidad?

Sin embargo, realizar la cristalización de psilocibina con agua ya está divulgado en D1 que describe un método para elaborar un compuesto psilocibina que comprende cristalizar psilocibina en tres partes en peso de agua hirviendo. Los cristales se secan en alto vacío a 100°C, produciéndose una disminución de peso del 10,4%. Los resultados del análisis elemental dan la fórmula empírica C₁₂H₁₇O₄N₂P (peso molecular 284,2g/mol) (col. 3, líneas 1 a 6).

Es importante aclarar que, si bien D1 y D2 no menciona específicamente que la etapa de agitación se realiza a una temperatura de al menos 70 °C, la etapa de siembra a una temperatura de aproximadamente 70 °C y la etapa de enfriar se realiza a aproximadamente 5°C en un período de más de 2 horas, esto es meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta, que D2 ya está sugiriendo una etapa de adición de etanol lo que conlleva al enfriamiento, y que la optimización del rango de temperatura y de tiempo son variaciones que realiza de manera rutinaria la persona del oficio normalmente versada en la materia, y cuyo resultado no representa un salto cualitativo en la técnica, además, elegir esas condiciones son una alternativa sin un efecto inesperado, porque no hay una relación de causalidad entre la diferencia y el efecto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a realizar la cristalización de psilocibina con agua sugerido en D1 en el método de D2, junto con variaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 27. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3192111	1 a 7, 9 a 14, 16 a 18, 22 y 26	Novedad
		8 y 27	Nivel inventivo
D2	Shirota, O., <i>Et al.</i> Journal of Natural Products	8 y 27	Nivel inventivo

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a claridad.

El solicitante argumenta que:

“Específicamente, se realizan las siguientes modificaciones:

3.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 1 a 27.

3.2 Se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 58 reivindicaciones.

El soporte de dichas reivindicaciones se encuentra de la siguiente forma en la memoria descriptiva de la solicitud y en el antiguo pliego reivindicatorio:

(...)

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye cincuenta y ocho (58) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.”

(...)

“Se considera que los términos “al menos”, “menos de”, “menos” y similares son necesarios para la materia reclamada y no representan falta de claridad debido a que una persona conocedora de la materia entendería que cuando la expresión dice “menor a 1%” el rango inferior se refiere a 0%. De la misma forma, cuando la expresión dice “al menos 98%”, el rango superior se refiere a 100%.”

El solicitante realizó la modificación al capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta los comentarios y sugerencias realizadas por esta Oficina en el Oficio No. 8761 de 24 de mayo de 2023, sin embargo, dicha modificación no puede ser aceptada ya que no se ajustan a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, al ampliar materia no divulgada inicialmente, particularmente, el nuevo capítulo reivindicatorio en las reivindicaciones 26 a 28 reclama:

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el 0% al 30% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 70% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el 0% al 20% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 80% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el 0% al 15% de la celulosa microcristalina es la primera variante que tiene un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y de un 85% al 100% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros. (subrayado fuera del texto)

No obstante, en la memoria descriptiva se menciona:

“En una forma de realización, la microcristalina silicificada como relleno puede comprender un primer relleno, que tiene un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 45 a 80 micrómetros en una cantidad de hasta 30%, más preferentemente hasta 20%, más preferentemente aún hasta 15% o menos, y un segundo relleno, que tiene un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 90 a 150 micrómetros, en una cantidad de hasta 70%, más preferentemente hasta 80, y más preferentemente aún hasta 85% o más, en peso.” (pág. 44, líneas 17 a 24 de la descripción).

Por lo tanto, se advierte que los rangos reclamados entre 0% al 30%, 0% al 20%, 0% a 15% y 70% al 100%, 80% al 100% y 85% al 100% no habían sido considerados inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud. Es relevante señalar que los términos imprecisos “o menos” y “o más” no establecen límites específicos y precisos. Estas expresiones indican que un valor puede ser menor o mayor que un cierto umbral,

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

pero no definen con exactitud cuál es ese umbral. Por ejemplo, al utilizar la expresión "una cantidad hasta 15% o menos", no se especifica si esta cantidad puede ser 14%, 5%, 1%, pero tampoco es menos cierto, que esa cantidad necesariamente incluya el cero. Así las cosas, en el caso mencionado no existe consistencia entre los rangos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio y los presentados en la divulgación inicial. Por lo tanto, es necesario, que el solicitante ajuste y aclare cuál es el verdadero alcance de la invención y cuáles son las características técnicas esenciales para lograrlo. Sin que esto de ninguna manera amplie la divulgación inicial.

Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho traslada nuevamente el examen de patentabilidad para las reivindicaciones 1 a 27 del radicado No. NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020.

Ahora bien, con respecto a las objeciones de claridad, este Despacho reitera las objeciones de claridad presentadas para el capítulo reivindicatorio 1 a 27 del radicado No. NC2020/0005643 del 06 de mayo de 2020. Se resalta qué teniendo en cuenta que los argumentos presentados para superar las objeciones hacen referencia al capítulo reivindicatorio que no fue aceptado, dichos argumentos no se pueden tener en cuenta en este momento del trámite.

Respuesta respecto a excepción de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso.

El solicitante argumenta que: *"El examinador indica que conforme a lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento, por lo cual las reivindicaciones 19 a 21, 23 y 24 no son patentables. Al respecto, se informa que dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad, con el fin de excluir la materia no patentable relativa a usos."*

Esta Oficina reitera que no se acepta la modificación a las reivindicaciones presentada, ya que amplía la materia divulgada inicialmente. Por lo tanto, se mantiene dicha objeción.

Respuesta respecto a novedad.

El solicitante argumenta que: *"(...) Al respecto, se indica que el pliego reivindicatorio mencionado es completamente reemplazado por un nuevo pliego de 58 reivindicaciones como se describe en este documento.*

(...)

En particular, se hace notar que D1 (US3192111) no comprende el método de recristalización descrito en la solicitud para obtener la psilocibina cristalina reivindicada. D1 comprende la purificación de la psilocibina natural. El proceso descrito en D1 incluye la cristalización de psilocibina a partir de "agua hirviendo" como reconoce el examinador. El Solicitante llevó a cabo una evaluación de estabilidad que "indicaron que a temperaturas superiores a 80 °C, el nivel de la impureza de grado intermedio de la Etapa 3 (psilocina) generada por la hidrólisis de la psilocibina es preocupante"¹. Para superar los retos asociados a la cristalización a partir de agua hirviendo, el Solicitante desarrolló un método de cristalización en el que la psilocibina se cristaliza a partir de agua de forma controlada.

La solicitud indica que el polimorfo A (con picos de XRPD correspondientes a los mencionados en las reivindicaciones) se obtiene mediante "cristalización a partir de agua de forma controlada"². Específicamente, la solicitud afirma que el proceso para recristalizar la psilocibina incluye añadir psilocibina a un recipiente con agua purificada y luego ajustar la temperatura del recipiente a aproximadamente 68-70°C. Después de sembrar el proceso de cristalización, el recipiente se enfría a 0-10°C con agitación. A

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

continuación, se recoge la psilocibina sólida cristalizada³. Es importante destacar que en ningún momento del proceso de recrystalización se calienta el agua a una temperatura lo suficientemente alta como para hacerla hervir. De hecho, en las páginas 65 a 67 se afirma que el grado de pureza (97%) y la forma (Polimorfo A) de la psilocibina son consecuencia del proceso controlado llevado a cabo en torno a los 70°C. El proceso de D1 no produciría el Polimorfo A con una pureza del 97%, como se reivindica actualmente, debido a que D1 utiliza temperaturas que causarían la degradación de la psilocibina y aumentarían las impurezas.”

Esta Oficina reitera que no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio, por lo tanto, se mantiene la objeción de falta de novedad frente a la anterioridad D1. Se insiste que D1 revela todas y cada una de las características reivindicadas al enseñar un compuesto de psilocibina que se recrystaliza en metanol o agua, donde, la recrystalización en agua produce agujas blancas muy finas (col. 2, líneas 67 a 69), en estado analíticamente puro (col. 4, líneas 23-24). Se hace hincapié en que, teniendo en cuenta que el proceso de obtención del compuesto de D1, presenta una etapa donde se psilocibina se cristaliza en agua y luego se seca, se presume que la forma cristalina corresponde a la forma polimorfo A o forma polimorfo A' reclamada. Se aclara que cuando los cristales se preparan mediante un método que se superpone con la gama de condiciones descritas en la presente solicitud, se asume que los cristales de la técnica anterior tienen la misma forma, es decir, la forma A o A', por lo tanto, el polimorfo reclamado no recupera novedad por el hecho de medir el patrón de difracción de rayos X.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: “La reivindicación 55 exige que la psilocibina cristalina se cristalice a partir de agua. Es importante señalar que fue a través de los propios esfuerzos inventivos del Solicitante que se descubrió que la recrystalización a partir de agua da lugar a una forma cristalina de psilocibina que presenta los picos XRPD y la pureza correspondiente indicados en la reivindicación independiente 1.

El método de D1 no produciría el Polimorfo A con una pureza del 97%, como se afirma en la reivindicación 1.”

“D2 no subsana la deficiencia de D1, ya que D2 no divulga el método reivindicado de recrystalización de la psilocibina a base de agua. D2 no comprende ningún proceso de recrystalización en absoluto, y mucho menos uno en el que se utiliza agua. En su lugar, D2 divulga un método de síntesis de psilocibina realizado en presencia de metanol, utilizando agua para detener (apagar) una reacción⁴. En concreto, D2 revela que tras 2 horas de agitación de {bencil[2-(4-oxiindol-3-il)etil] dimetilamonio}-4-O-bencilfosfato (8) y 10% de carbono activado con Pd bajo hidrógeno, se añadió agua y la mezcla se agitó durante una hora más (bajo hidrógeno). D2 continúa afirmando que “tras la desaparición de 8 y su derivado mono dibencil, y la aparición de 2 [psilocibina], la solución de reacción se filtró y el volumen se redujo por evaporación para formar material cristalino [que se] recogió por filtración y se lavó con EtOH para obtener psilocibina (2)”. En D2 no se indica que la psilocibina sintetizada se someta a recrystalización a partir de agua. En consecuencia, D2 emplea un método que depende de un disolvente orgánico y no recrystaliza la psilocibina en agua como se reivindica en la presente solicitud. (...)”

Este Despacho advierte nuevamente que, no se acepta las modificaciones al capítulo reivindicatorio, toda vez, que las mismas amplían el objeto de la solicitud, tal como se ha mencionado a lo largo del presente Oficio. Por consiguiente, la presente solicitud se sigue afectando con las anterioridades D1 y D2, tal como se evidencia en el numeral 8.2 del presente Oficio. Por otro lado, se aclara que D2 se considera como el estado de la técnica más cercano a la solicitud, porque describe la síntesis de psilocibina (pág. 887, Psilocybin (2)). Si bien, D2 es silencioso en el momento de establecer que la recrystalización se realiza con agua, es el documento complementario D1 quien suple esta diferencia, al

Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

enseñar un proceso de cristalización de psilocibina con agua (col. 3, líneas 1 a 6). Por lo tanto, es la combinación de D1 y D2 lo que hace que el compuesto de la reivindicación 8 y el proceso de la reivindicación 27 se considere obvio y por tanto, carezca de nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: *“D1 y D2 no presentan motivación que lleve a la persona versada en la materia a la invención*

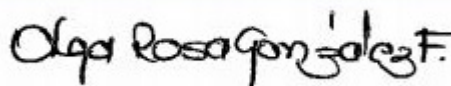
El solicitante también descubrió inesperadamente que la psilocibina cristalina -recristalizada a partir de agua- es estable en condiciones aceleradas, lo que hace que la forma cristalina de psilocibina reivindicada sea adecuada para el desarrollo farmacéutico7. Un experto en la materia no encontraría obvio cristalizar a partir de agua para obtener la psilocibina cristalina del Solicitante. Por lo tanto, la reivindicación 55, y las reivindicaciones que dependen de ella, son inventivas a la vista de D1 y D2.”

Se informa al Solicitante que esta Superintendencia no acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado bajo el Radicado No. NC2020/0005643 el 25 de agosto de 2023, comoquiera que no se ajustan a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente. Adicionalmente, se aclara que, aunque el solicitante realizó el pago de modificación a las reivindicaciones, éstas no pueden ser aceptadas debido a la ampliación de materia. Por consiguiente, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud siguen siendo afectados, como se explica en detalle en los numerales 8.1 y 8.2 del presente Oficio.

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° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005643		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/IB2018/057811		09 de octubre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/10/2017				X					
Solicitante									
COMPASS PATHFINDER LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	19 a 21, 23 y 24	Art. 15	-	Art. 20	15 y 25	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 14, 16 a 18, 22, 26 y 27					
Palabras clave utilizadas				PSILOCYBIN, POLYMORPHIC FORMS, FORMULATIONS, DEPRESSIVE SYMPTOMS, MOOD DISORDERS, METHOD, PROCESS, CRYSTALLIZATION.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 209/16			
				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⁾		
ISR ORBIT PATBASE	US3192111	29/06/1965	1 a 7, 9 -14, 16-18, 22 y 26 8 y 27	Col. 1, 2, 3 y 4			X Y		
ISR	GB912714	12/12/1962	-	-			A		
	US3075992	29/01/1963	-	-			A		
	Shirota, O., Et al.	30/05/2003	8 y 27	Pág. 885–887			Y		
ORBIT	CA672478	15/10/1963	-	-			A		
STNext	GB911946	05/12/1962	-	-			A		
DERWENT	WO2003066030	14/08/2003	-	-			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.		Shirota, O., Hakamata, W., Goda, Y. (2003). Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of “Magic Mushroom.” Journal of Natural Products, 66(6), 885–887. https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/pdf/psilocin-psilocybin.large-scale.pdf . Consulta realizada el 11 de mayo de 2013.							
⁽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									



Oficio N° 15412 de 24 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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.	“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: (21/09/2023)	

