

P- 2020/18324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0005643**Solicitud de patente a nombre de **COMPASS PATHFINDER LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad COMPASS PATHFINDER LIMITED, domiciliada en Cheshire, Gran Bretaña, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15412** notificado electrónicamente el 25 de septiembre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Materia no patentable

1.1 Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 15 y 25 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

1.2 Reivindicaciones relativas a usos

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.

2. Modificación al Título

Con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, se modifica el título, de modo que ahora se lee:

“MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LOS POLIMORFOS A Y A’ DE PSILOCIBINA Y FORMULACIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

En vista de lo anterior, se solicita que la objeción al respecto se dé por superada.

3. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se presenta junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de cincuenta y seis (56) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente con la solicitud.

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:

Reivindicación(es) del nuevo pliego	Soporte
1, 15 y 54	Antigua reivindicación 1.
1 a 6, 40, 42 a 44, 46 a 48, 50, 51, 52, 55 y 56	Antigua reivindicación 8.
7	Tabla 7 de la memoria descriptiva de la solicitud.
8	Página 53, líneas 15 a 18 de la memoria descriptiva de la solicitud.

9 a 13, 16, 41, 45 y 49	Antigua reivindicación 7.
14	Tablas 9 y 10 de la memoria descriptiva de la solicitud.
17 y 18	Antigua reivindicación 5.
19	Antigua reivindicación 16.
20 a 22	Página 43, líneas 2 a 6 de la memoria descriptiva de la solicitud.
23 y 24	Antigua reivindicación 17.
25	Página 44, líneas 7 a 12 de la memoria descriptiva de la solicitud.
26	Página 44, líneas 17 a 24 de la memoria descriptiva de la solicitud.
27	Página 45, líneas 2 a 5 de la memoria descriptiva de la solicitud.
28 a 34	Página 43, líneas 2 a 12 de la memoria descriptiva de la solicitud.
35 y 36	Página 46, líneas 21 y 22 de la memoria descriptiva de la solicitud.
37 a 39	Página 46, líneas 12 a 18 de la memoria descriptiva de la solicitud.
53	Página 54, línea 10 a página 55, línea 20 de la memoria descriptiva de la solicitud.

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 seis (56) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita.

Sin embargo, se considera pertinente hacer las siguientes aclaraciones:

- 4.1** El examinador indica 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.

Al respecto, la nueva reivindicación 1 comprende una psilocibina cristalina caracterizada por picos de difracción de rayos X que corresponden al Polimorfo A. Por lo tanto, no existe ambigüedad con respecto al objeto de la nueva reivindicación 1 que está dirigida al Polimorfo A.

- 4.2** El examinador afirma que la reivindicación 1 define los polimorfos utilizando un número limitado de picos de rayos X, lo cual no caracteriza adecuadamente el polimorfo.

Como se ha indicado anteriormente, reivindicación 1 original ha sido anulada. La nueva reivindicación 1 establece que la psilocibina cristalina se caracteriza por picos XRPD en $11,5 \pm 0,1$, $12,0 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$ y $19,7 \pm 0,1$ °2 θ y tiene una pureza química superior al 97%.

Los cinco picos en la reivindicación 1 son característicos de la forma polimórfica correspondiente al Polimorfo A y no están incluidos en el estado de la técnica. Además, la reivindicación 1 exige una pureza química superior al 97%, una característica distintiva adicional de la psilocibina cristalina reivindicada, que tampoco está presente en el estado de la técnica. De esta forma, los elementos mencionados en la reivindicación 1 (5 picos XRPD y pureza química) son suficientes para caracterizar adecuadamente la psilocibina cristalina reivindicada.

- 4.3** El examinador observa que las reivindicaciones 1, 3, 5, 10, 11 y 26 no son claras porque emplean el término "*sustancialmente*", hacen referencia a las figuras o a tablas de la descripción de la solicitud.

Dichas reivindicaciones han sido eliminadas del pliego reivindicatorio y el nuevo capítulo reivindicatorio no hace referencia a las figuras o tablas de la descripción ni incluye el término "*sustancialmente*".

- 4.4** El examinador indica que las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 16, 17, 18, 26 y 27 son imprecisas porque emplean los términos "*uno o más*", "*al menos*", "*menos de*", "*superior a*", "*aproximadamente*" y "*más de*".

Las reivindicaciones mencionadas han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Sin embargo, el solicitante mantiene ciertos casos de expresiones "*al menos*", "*menor que*" y "*mayor que*" cuando estas frases se utilizan en referencia a porcentajes. En tales situaciones, el límite superior de "*mayor que*" es necesariamente el 100% y el límite inferior de "*menor que*" es el 0%. Por lo tanto, estos términos no pueden ser imprecisos. Por ejemplo, la reivindicación 1 recita "*una pureza química de al menos el 97%*". La pureza máxima sólo puede ser del 100%. Por lo tanto, la reivindicación abarca la sustancia cristalina en la que el 97-100% es psilocibina que tiene los picos mencionados. Del mismo modo, la reivindicación 4 establece que la sustancia cristalina tiene "*menos del 1%*".

- 4.5** El examinador afirma que la reivindicación 7 no es clara porque emplea el término "*tal como*" y el símbolo "<".

Dicha reivindicación no se incluye en el nuevo pliego reivindicatorio y tanto el término como el símbolo objetado no aparecen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

- 4.6** El examinador observa que la reivindicación 12 no es clara porque no presente características de producto o método, sino que se podría entender como un resultado a alcanzar.

Al respecto, la reivindicación 12 es anulada.

- 4.7** El examinador indica que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque presenta dos reivindicaciones independientes de proceso (reivindicaciones 22 y 26), y que dichas reivindicaciones no caracterizan correctamente el procedimiento.

Las reivindicaciones son modificadas de modo tal que se deja una única reivindicación independiente de proceso dirigida a métodos de fabricación de psilocibina cristalina.

- 4.8** El examinador afirma que la reivindicación 27 describe características esenciales del método reclamado que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente del proceso.

Al respecto, se anula la reivindicación 27 que era dependiente de la reivindicación independiente 26. La reivindicación 26 se refería a métodos de fabricación de psilocibina cristalina. La reivindicación 53 es nueva y está igualmente dirigida a métodos de fabricación de psilocibina cristalina. La reivindicación 53 recita importantes condiciones técnicas asociadas a un método de obtención de psilocibina cristalina y, en particular, requiere un paso de cristalización de la psilocibina a partir de agua que diferencia el objeto reivindicado del estado de la técnica.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que anteriormente se realizó el pago de 48 reivindicaciones adicionales, y el pliego presentado actualmente tiene un menor número de cláusulas.

6. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 7, 9 a 14, 16 a 18, 22 y 26 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (US3192111).

Al respecto, se indica que el pliego reivindicatorio mencionado es completamente reemplazado por un nuevo pliego de 56 reivindicaciones como se describe en este documento.

Sin embargo, se realizan aclaraciones pertinentes a la novedad de la solicitud con respecto a D1.

En primer lugar, se resalta que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, se recalca que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en el documento D1, lo cual no sucede en este caso.

En primer lugar, se hace notar que la nueva reivindicación 1 reclama psilocibina cristalina caracterizada por picos en un difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ, en donde la psilocibina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.

En segundo lugar, el examinador afirma que se asume que los cristales de D1 tienen la misma forma que la psilocibina cristalina reivindicada ("polimorfo A") porque los cristales de D1 se preparan mediante un método que coincide con el rango de condiciones descritas en la presente solicitud. El Solicitante no está de acuerdo. D1 no enseña el método de recristalización descrito en la solicitud para llegar a la psilocibina cristalina reivindicada, además, el proceso en D1 produce impurezas significativas, de modo que la psilocibina no tiene una pureza química superior al 97%.

En tercer lugar, 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 en donde *"Las evaluaciones... 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.

En cuarto lugar, 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 continuación, se recoge la psilocibina sólida cristalizada³. Es importante destacar que en ningún momento del proceso de recristalización 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 en el documento D1 se utilizan temperaturas que causarían la degradación de la psilocibina y aumentarían las impurezas.

¹ Página 85, líneas 12 a 16 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

² Página 50, líneas 17 a 19 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

³ Página 72, líneas 1 a 11 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Por último, se llama la atención a considerar que la psilocibina cristalina (recristalizada a partir de agua), reclamada en esta invención, es estable en condiciones aceleradas, lo que hace que sea adecuada para el desarrollo farmacéutico.⁴

Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 modificada y todas las reivindicaciones dependientes de la misma son novedosas en vista de D1.

Así, dado que el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 8 y 27 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 (US3192111) y D2 (CONCISE LARGE-SCALE SYNTHESIS OF PSILOCIN AND PSILOCYBIN, PRINCIPAL HALLUCINOGENIC CONSTITUENTS OF "MAGIC MUSHROOM", Shirota, O., Et al. *Journal of Natural Products*).

Se reitera que el antiguo pliego reivindicatorio ha sido reemplazado por un nuevo pliego y la antigua reivindicación 8 no ha sido incluida de la misma forma. Sin embargo, el contenido de la antigua reivindicación 27, junto con el de la antigua reivindicación 26 de la cual es dependiente, se ha contenido en la nueva reivindicación 53. Por lo tanto, se procede a argumentar el nivel inventivo de la materia mencionada.

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que "*se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

⁴ Página 63, líneas 6 a 9 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

En este caso particular, el examinador afirma que:

- D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 27.
- La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 27 y el método divulgado en D2 consiste en que el proceso se realiza con agua, además de 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 logrado y las diferencias mencionadas ya se encuentran divulgados en D1.

Características de la invención

Reivindicación 53 (antigua 27):

La presente invención divulga la psilocibina cristalina preparada por el proceso que comprende:

- 1) hacer reaccionar psilocina con tetrabencilpírofosfato para formar bencil 3-[2-(bencildimetilazanoil)etil]-1H-indol-4-il fosfato;*
- 2) hacer reaccionar el bencil 3-[2-(bencildimetilazanoil)etil]-1H-indol-4-il fosfato con hidrógeno en presencia de un catalizador para formar al menos 100 gramos o más de psilocibina; y*
- 3) cristalizar la psilocibina con agua.*

D1 y D2, sus diferencias con la invención y el efecto técnico implicado

La reivindicación 53 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 recristalización 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% y menos de 1% de una impureza única, como se afirma en la reivindicación 1.

D2 no subsana la deficiencia de D1, ya que D2 no divulga el método reivindicado de recristalización de la psilocibina a base de agua. D2 no comprende ningún proceso de recristalización 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 reacción⁵. 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 recristalización a partir de agua. En consecuencia, D2 emplea un método que depende de un disolvente orgánico y no recristaliza la psilocibina en agua como se reivindica en la presente solicitud.

Además, el proceso descrito en D2 da como resultado un producto que es diferente del producto producido por el método de la reivindicación 53. La psilocibina de D2 se caracteriza por un punto de fusión de 190-198°C⁶. Por el contrario, la psilocibina cristalina del Solicitante se caracteriza por un punto de fusión más elevado de 205-220°C⁷. Dado que la forma cristalina de psilocibina del Solicitante tiene un punto de fusión diferente al de la psilocibina de D2, la psilocibina del Solicitante no es el mismo producto descrito en D2.

D1 y D2 no presentan motivación que lleve a la persona versada en la materia a la invención

El solicitante también indica 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 farmacéutico⁸. Un experto en la materia

⁵ Shiota, O. et al., Journal of Natural Products, vol. 66, (2003) página. 887, columna derecha.

⁶ Shiota, O. et al., Journal of Natural Products, vol. 66, (2003) página. 887, columna derecha.

⁷ Figura 8a de la presente solicitud.

⁸ Página 63, líneas 6 a 9 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

no encontraría obvio cristalizar a partir de agua para obtener la psilocibina cristalina del Solicitante.

Por lo tanto, la reivindicación 53, y las reivindicaciones que dependen de ella, son inventivas a la vista de D1 y D2.

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que la presente solicitud es novedosa e inventiva, cumpliendo con los requisitos establecidos en los requisitos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a este Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cincuenta y seis (56) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

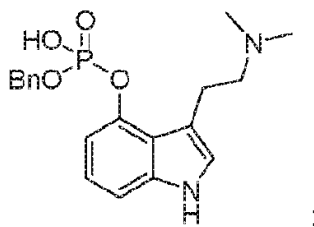
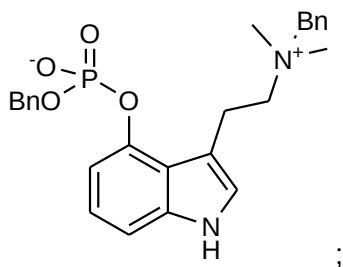
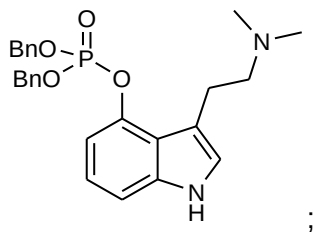
REIVINDICACIONES

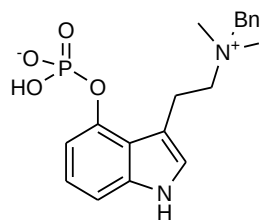
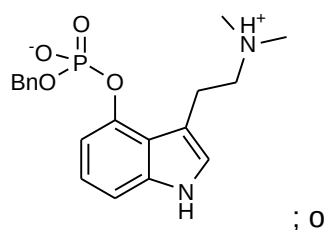
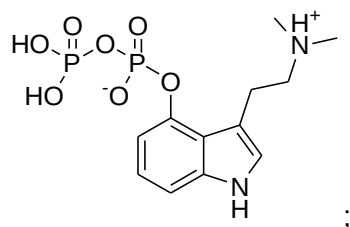
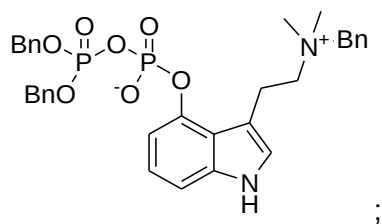
1. Psilocibina cristalina caracterizada por picos en un difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ, en donde la psilocibina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.
2. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 98%.
3. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 99%.
4. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene impureza única determinada por análisis HPLC de menos de 1%.

5. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.

6. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.

7. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende menos de 1% de





8. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende cristales con un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 50 a 200 micrómetros.

9. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.

10. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.4% p/p.

11. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 9
caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.3% p/p.

12. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 9
caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.2% p/p.

13. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 9
caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.1% p/p.

14. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que
además se caracteriza por lo siguiente:

a) pierde menos del 2% p/p en una prueba de pérdida por secado;

b) tiene un residuo de ignición menor al 0.5% p/p;

c) ensayo (en base seca) de 95-103% en peso medido por HPLC;

d) Contenido de solvente residual de 0 ppm a 3000 ppm de metanol;

5000 ppm de etanol, 720 ppm de THF, y 890 ppm de tolueno medido
por HRGC; y

e) análisis elemental por ICP-MS:

i. 0 ppm a 1.5 ppm Cd;

ii. 0 ppm a 1.5 ppm Pb;

iii. 0 ppm a 4.5 ppm As;

iv. 0 ppm a 9.0 ppm Hg;

v. 0 ppm a 15 ppm Co;

vi. 0 ppm a 30 ppm V;

vii. 0 ppm a 60 ppm Ni;

viii. 0 ppm a 165 ppm Li; y

ix. 0 ppm a 30 ppm Pb;

O una combinación de los mismos.

15. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que además se caracteriza por un pico, dos picos, tres picos o cuatro picos seleccionados del grupo que consiste en 20.4, 22.2, 24.3 y 25.7 $^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$.

16. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que además se caracteriza por menos de 0.5% p/p de pérdida en el termograma de TGA entre temperaturas de 25 $^{\circ}\text{C}$ a 200 $^{\circ}\text{C}$.

17. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que además se caracteriza por un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una temperatura de inicio de entre 205 $^{\circ}\text{C}$ y 220 $^{\circ}\text{C}$.

18. Psilocibina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 que además se caracteriza por un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una temperatura de inicio de entre 145 $^{\circ}\text{C}$ y 155 $^{\circ}\text{C}$.

- 19.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la psilocibina cristalina de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente.
- 21.** La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde el diluyente es celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de hidrógeno de calcio anhidro, dióxido de silicio, carbonato de calcio, talco o una mezcla de los mismos.
- 22.** La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde el diluyente es celulosa microcristalina.
- 23.** La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la celulosa microcristalina comprende celulosa microcristalina silicificada.
- 24.** La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la celulosa microcristalina comprende una mezcla de dos variantes de celulosa microcristalina silicificada.
- 25.** La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde una primera variante de celulosa microcristalina silicificada tiene

un tamaño de partícula de 45 a 80 micrómetros y una segunda variante tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el 15% 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 85% de la celulosa microcristalina es la segunda variante que tiene un tamaño de partícula de 90 a 150 micrómetros.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el excipiente comprende un desintegrante.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en donde el desintegrante comprende almidón glicolato de sodio o croscarmelosa sódica.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el excipiente comprende un aglutinante.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde el aglutinante comprende povidona, copovidona o hidroxipropilcelulosa.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el excipiente comprende un lubricante.

- 32.** La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde el lubricante comprende estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.
- 33.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el excipiente comprende un deslizante.
- 34.** La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
- 35.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la composición farmacéutica es una cápsula.
- 36.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la composición farmacéutica es una tableta.
- 37.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende de 1 mg a 40 mg de la psilocibina cristalina.
- 38.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende cerca de 1 mg de la psilocibina cristalina.
- 39.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende cerca de 25 mg de la psilocibina cristalina.

- 40.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la psilocibina cristalina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 99%.
- 41.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la psilocibina cristalina comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.
- 42.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.
- 43.** La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.
- 44.** La composición farmacéutica de la reivindicación 38, en donde la psilocibina cristalina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 98%.
- 45.** La composición farmacéutica de la reivindicación 38, en donde la psilocibina cristalina comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.
- 46.** La composición farmacéutica de la reivindicación 38, que tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, que tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.
48. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en donde la psilocibina cristalina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 98%.
49. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en donde la psilocibina cristalina comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.
50. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, que tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.
51. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, que tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.
52. El método de la reivindicación 39, en donde cualquier impureza única determinada por análisis HPLC es de menos de 1%.
53. Un método para preparar psilocibina cristalina que comprende:
- 1) hacer reaccionar psilocina con tetrabencilpírofosfato para formar bencil 3-[2-(bencildimetilazaniol)etil]-1H-indol-4-il fosfato;

2) hacer reaccionar el bencil 3-[2-(bencildimetilazaniol)etil]-1H-indol-4-il fosfato con hidrógeno en presencia de un catalizador para formar al menos 100 gramos o más de psilocibina; y

3) cristalizar la psilocibina con agua.

54. La psilocibina cristalina de la reivindicación 53, en donde la psilocibina cristalina está caracterizada por picos en un difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ.

55. La psilocibina cristalina de la reivindicación 53 que tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.

56. La psilocibina cristalina de la reivindicación 53 que tiene impureza única determinada por análisis HPLC de menos de 1%.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0005643
Recibo: 23-238278
Fecha: 19/12/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 910627
CUS: 348905466

Patente PCT
PREPARACIÓN DE PSILOCIBINA, DIFERENTES FORMAS POLIMÓRFICAS, INTERMEDIARIOS,
FORMULACIONES, Y SU USO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000