

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

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: 09 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 19 de diciembre 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 acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales. inicialmente.

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 el polimorfo A de psilocibina cristalina, una composición que la comprende y su método de elaboración.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 19 de diciembre de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0005643 el 19 de diciembre 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 el siguiente título: "POLIMORFO A DE PSILOCIBINA, FORMULACIONES QUE LO COMPRENDEN Y MÉTODO DE ELABORACIÓN"

4.2. 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,

El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, 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), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro DRXP cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);

Métodos espectroscópicos:

- (a) Raman, o
- (b) Infrarrojo (IR), o
- (c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C¹³).

La reivindicación 1 define la forma cristalina 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.

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

La reivindicación 1 menciona Psilocibina cristalina, sin embargo, para dar mayor claridad al conjunto de reivindicaciones, se sugiere incorporar que dicha forma cristalina corresponde específicamente al Polimorfo A de Psilocibina cristalina

A lo largo del capítulo reivindicatorio se emplean los términos: “al menos”, “menos de”, “aproximadamente”, “menor al”, “menos del”, “una cantidad terapéuticamente efectiva”, “cerca de” 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 14 plantea una falta de claridad, ya que busca reclamar las especificaciones necesarias para llevar a cabo el análisis de la materia prima. No obstante, estas especificaciones abarcan un rango tan amplio, como por ejemplo, un ensayo (en base seca) de 95-103% en peso medido por HPLC o el contenido de solvente residual que va desde 0 ppm a 3000 ppm de metanol, y similares para las otras especificaciones. Esto implica que cualquier forma polimórfica de la psilocibina podría potencialmente cumplir con estas especificaciones, es decir, que la reivindicación no está definiendo de manera adecuada y precisa la forma polimórfica que se pretende proteger. Esto podría llevar a que dichas especificaciones abarquen un rango tan amplio que incluya otras formas polimórficas de la psilocibina que no se están protegiendo en la solicitud. En consecuencia, se sugiere eliminar esta reivindicación.

Las reivindicaciones 44 a 51, aunque están definidas correctamente, se consideran redundantes ya que protegen esencialmente la misma materia. Esto resulta en una falta de concisión en el capítulo. Se sugiere consolidar estas reivindicaciones para evitar la redundancia y mejorar la claridad y concisión del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 52 presenta una redacción incorrecta, ya que hace referencia al método de la reivindicación 39, mientras que en la reivindicación 39 se menciona una composición farmacéutica. Por lo tanto, no hay congruencia entre la reivindicación 52 y la reivindicación 39. Se sugiere hacer las respectivas correcciones.

La reivindicación independiente 53 reclama 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 dicha reivindicación para definir las etapas que caracterizan el procedimiento.

Las reivindicaciones 54, 55 y 56 repiten información ya presentada en reivindicaciones anteriores, lo cual dificulta evidenciar con total claridad y concisión el material que se desea proteger. Además, a pesar de que estas reivindicaciones son dependientes de la reivindicación de método, su alcance se refiere a características de producto. Se sugiere eliminarlas y en su lugar mencionar características técnicas esenciales del método reclamado.

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

5. 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:

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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).

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).

6. 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.

6.1. 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 independiente 1 (NC2020/0005643 de 19 de diciembre de 2023) refiere a: "*Psilocibina cristalina caracterizada por (...)*". 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
Psilocibina cristalina caracterizada por	Psilocibina Cristales de Psilocibina	Psilocibina Cristales de Psilocibina
Picos en un difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ.		
Pureza química: Al menos 97% determinada por análisis HPLC	Psilocibina 87,5% Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	Se obtiene psilocibina en estado analíticamente puro Col. 3, líneas 1 a 6

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la preparación de Psilocibina, la cual se recrystaliza 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 1 y el compuesto divulgado en D2, consiste en especificar que la Psilocibina está caracterizada por picos en un

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026890313/publication/US3192111A?q=US3192111>
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.
Página 4 de 15

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ y tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.

El efecto que se logra al especificar el patrón de rayos X y la pureza consiste en la obtención de un compuesto cristalino de psilocibina de mayor pureza 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?

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 aclarar que, es de amplio conocimiento que la formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente, entre ellos, el que se encuentra en la parte superior de los solventes formadores de solvatos es el **agua**, seguido por diclorometano, metanol, benceno, acetonitrilo, tolueno y tetrahidrofurano. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. Por otro lado, hay varios métodos disponibles para cristalizar diferentes polimorfos de un compuesto, el más conocido es la recrystalización a partir de soluciones, empleando varios disolventes y diferentes condiciones experimentales, como temperatura, sobresaturación inicial, tasa de super saturación y tasa de agitación. La cristalización es un proceso de varios pasos, que incluye la nucleación, el crecimiento de cristales y la maduración de los cristales. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente. 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 ⁽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. 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 1 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 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto cristalino de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

³Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

De igual manera, la reivindicación independiente 19 (NC2020/0005643 de 19 de diciembre de 2023) refiere a: “Una composición farmacéutica que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición farmacéutica que comprende	Formulación que comprende Col. 3, líneas 28 a 36
Una cantidad terapéuticamente efectiva de la psilocibina cristalina de la reivindicación 1 <i>Reivindicación 1:</i> Picos en un difractograma de XRPD a 11.5, 12.0, 14.5, 17.5 y 19.7 °2θ±0.1°2θ. Pureza química: Al menos 97% determinada por análisis HPLC	Administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina cristalina Cristales de Psilocibina Se obtiene psilocibina en estado analíticamente puro Col. 3, líneas 1 a 6
Un excipiente farmacéuticamente aceptable	Se formula como inyección subcutánea o administración oral de 2 a 8 mg Col. 3, líneas 28 a 36

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19, ya que divulga formulaciones de psilocibina 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 dosis más altas, ocurren cambios en la percepción junto con síntomas autonómicos (col. 3, líneas 28 a 36).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 19 y la formulación divulgada en D1, consiste en especificar que la Psilocibina 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 y tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.

No se evidencia un efecto asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de proporcionar una composición farmacéutica alternativa?

Sin embargo, la caracterización mediante difracción de rayos X y la obtención de compuestos de mayor pureza son claramente abordados en el estado del arte. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente. Los polimorfos con estructuras cristalinas se pueden caracterizar con diferentes métodos, entre los que se encuentran la difracción de rayos X en polvo ⁽³⁾.

Por otro lado, es fundamental destacar que cualquier forma farmacéutica incluye una variedad de excipientes, entre los cuales la celulosa microcristalina (MCC) se destaca por su versatilidad. La MCC puede utilizarse como agente de carga, desintegrante, aglutinante, lubricante y deslizante, además de funcionar como potenciador de la estabilidad y agente de suspensión secundario. Uno de los tipos más destacados de MCC es el Prosolv, que consiste en MCC silicificado de alta funcionalidad. Este excipiente



Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

mejora notablemente el flujo, la compactación y la dispersión en una formulación. Las formulaciones que incorporan Prosolv SMCC ofrecen resultados distintivos, uniformes y económicos. Prosolv SMCC está disponible en tres grados: Prosolv SMCC 50, SMCC 90 y SMCC HD 90, que se diferencian en el tamaño promedio de partícula y la densidad aparente. Las características mejoradas de mezcla y el flujo optimizado de Prosolv SMCC permiten reducir la cantidad de excipientes necesarios y acortar el tiempo de desintegración. Además, gracias a su mayor compactibilidad y su manejo libre de polvo durante la producción, se minimizan las pérdidas en el proceso de fabricación ⁽⁴⁾. Así la cosas, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para abordar la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto Psilocibina, ya conocido en D1 e incorporarlo en una composición farmacéutica, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una composición farmacéutica alternativa. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 19 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo, caracterización y los efectos de los excipientes en composiciones farmacéuticas revelados en el estado del arte, en la formulación de D1, junto con modificaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 20 a 52 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto cristalino de la reivindicación 19, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Igualmente, la reivindicación independiente 53 (NC2020/0005643 de 19 de diciembre de 2023) refiere a: “Un método para preparar psilocibina cristalina que comprende: (...)”. 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 para preparar psilocibina cristalina que comprende:	Método para preparar psilocibina cristalina que comprende: Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	Método para preparar psilocibina cristalina que comprende: Col. 3, líneas 1 a 6
1) hacer reaccionar psilocina con tetrabencilpírofosfato para formar bencil 3-[2-(bencildimetilazaniol)etil]-1H-indol-4-il fosfato	Se hace reaccionar psilocina con tetrabencilpírofosfato Se obtiene el intermediario bencil 3-[2-(bencildimetilazaniol)etil]-1H-indol-4-il fosfato Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	Obtención de psilocibina cristalina
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 g o más de psilocibina	Se hace reaccionar (8) con un catalizador de carbón activado en una atmosfera de hidrógeno para obtener Psilocibina Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	
3) cristalizar la psilocibina con agua.	La Psilocibina se recristaliza con etanol Pág. 887, (8) y Psilocybin (2)	Col. 3, líneas 1 a 6 La psilocibina se recristaliza en 3 partes en peso de agua Col. 3, líneas 1 a 6

⁴Saigal N, Baboota S, Ahuja A, Ali J. (2009). Microcrystalline Cellulose as a Versatile Excipient in Drug Research. Journal of Young Pharmacists. Vol. 1:6-12. Página. 1 a 12. Recuperado de: https://www.jyoungpharm.org/sites/default/files/10.4103_0975-1483.51868.pdf. Consulta realizada el 16/04/2024.



Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 53, 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 tetrabencilpirofosfato (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 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 53 y el método divulgado en D2, consiste en que la cristalización de la psilocibina se realiza con agua.

El efecto que se logra al realizar la cristalización de psilocibina con agua consiste en la obtención de un compuesto de psilocibina con mayor pureza 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?

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).

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 para así llegar al objeto de la reivindicación 53. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 54 a 56 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 53, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3192111	1 a 56	Nivel inventivo
D2	Shirota, O., <i>Et al.</i> <i>Journal of Natural Products</i>	1 a 56	Nivel inventivo

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

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

El solicitante argumenta que: *“(…) 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.”*

“(…) 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 aclara que, tras las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio, se logra superar la objeciones relacionadas con la materia no patentable y las reivindicaciones relativas a un uso, toda vez que, dichas reivindicaciones fueron eliminadas del pliego reivindicatorio.

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

Este Despacho aclara que, después de un análisis minucioso de las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados por el solicitante en su respuesta, las modificaciones son aceptadas por ajustarse a los requisitos legales establecidos.

El solicitante argumenta que:

“4.1 (…) 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 (…) 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 (…) 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 (…) 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

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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 (...) 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 (...) Al respecto, la reivindicación 12 es anulada."

"4.7 (...) 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 (...) 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." (...)

Este Despacho aclara que, tras analizar los argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, se aceptan las modificaciones realizadas. Estas incluyen la limitación de la invención exclusivamente al polimorfo A, la eliminación de referencias a figuras, tablas, símbolos y términos relativos y no limitativos. Además, se ha eliminado una reivindicación que no cumplía con las características ni de un producto ni de un método y se presenta una única reivindicación de la categoría de proceso. Por lo tanto, se superan dichas objeciones.

Por otro lado, se advierte que las objeciones relacionadas con la falta de caracterización adecuada del polimorfo A aún persisten. Se destaca la necesidad de complementar la caracterización mediante difracción de Rayos X en polvo (DRXP) con otras técnicas, como los métodos de análisis térmico o espectroscópicos. Además, se reitera que una selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD no proporciona una caracterización adecuada del polimorfo."

Asimismo, se reitera que los términos: "al menos", "menos de", "aproximadamente", "menor al", "menos del", "una cantidad terapéuticamente efectiva", "cerca de" y "más de", se consideran imprecisos y no permiten distinguir la invención de estado de la técnica. Si bien, hay un rango implícito, se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras y concisas por sí mismas, además, no deben de tener términos ambiguos que lleve a la confusión o la interpretación errónea de la invención. Por lo tanto, la objeción de emplear términos imprecisos se mantiene.

De igual manera, se señala que si bien la reivindicación 53 comprende una serie de etapas de (1), (2) y (3), no se definen las condiciones esenciales para poder ejecutar cada etapa del método reclamado. Por lo mencionado anteriormente se mantiene dichas objeciones, así como nuevas objeciones de claridad de acuerdo con lo mencionado en el numeral 4.2.

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 56 reivindicaciones como se describe en este documento.*

(...)

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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 recrystalización 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%.

(...)

Por último, se llama la atención a considerar que la psilocibina cristalina (recrystalizada 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."

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2020/0005643 de 19 de diciembre de 2023) se supera la novedad de la presente invención. No obstante, se hace pertinente el traslado de los documentos D1 y D2 para afectar el nivel inventivo de la presente invención.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: *"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 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."

Con respecto al argumento del solicitante que menciona que (...)se descubrió que la recrystalización a partir de agua da lugar a una forma cristalina de psilocibina(...), se aclara que el documento D1 explícitamente aborda la recrystalización de psilocibina en agua (col. 3, líneas 1 a 6). En consecuencia, un experto en la materia tendría la motivación de cristalizar la psilocibina sintetizada de acuerdo con las indicaciones del documento D2 y utilizar agua como medio para la recrystalización, con la plena expectativa de éxito de obtener una forma cristalina de mayor pureza. Se debe señalar que no se observa un efecto sorprendente o algo imprevisible según las enseñanzas de las referencias previas mencionadas. Por lo tanto, esta Oficina mantiene que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: *"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*

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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. (...)"

Esta Oficina reconoce la novedad de la solicitud. Sin embargo, persiste la falta de nivel inventivo, especialmente debido a que el documento más cercano, D2, no revela todas las características técnicas esenciales. En este contexto, la diferencia entre D2 y el método propuesto en la presente solicitud radica en el empleo del agua durante la etapa de cristalización. Aunque D2 no aborda este aspecto específico, presenta claramente un método de síntesis que solapa las etapas reivindicadas en la solicitud. Además, se destaca que esta característica distintiva la suple el documento D1, que menciona explícitamente la posibilidad de emplear agua para la cristalización de la psilocibina. Por lo tanto, no se evidencia un efecto notable atribuible a esta diferencia, lo que lleva a considerar que la presente invención carece 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 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 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.

Esta Oficina aclara que, según lo revelado en los ejemplos de la memoria descriptiva, especialmente en las tablas 24 a 33, se observan los resultados de estabilidad durante 3 meses para el lote GM764B, el cual está claramente identificado como el Polimorfo A. Adicionalmente, se presentan resultados de estabilidad para el lote 170231; sin embargo, en ninguna parte de la descripción se relaciona este lote con el Polimorfo A, es decir, que puede ser un compuesto psilocibina, pero no necesariamente el reclamado.

Bajo esta consideración y teniendo en cuenta los resultados relacionados con la cantidad total de impurezas, donde se muestra que ambos lotes presentan resultados similares de alrededor del 0.8% de impurezas totales, no es posible evidenciar una mayor estabilidad para el Polimorfo A reclamado, ya que se observa resultados similares tanto para el polimorfo A como para compuesto de psilocibina.

De igual manera, en el ejemplo 12 se realizan diferentes formulaciones, pero no queda claro si la psilocibina corresponde a la forma Polimórfica A o simplemente al compuesto de psilocibina ya conocido en el estado del arte. Ante la falta de claridad respecto a las pruebas realizadas y si corresponden o no al polimorfo A, no se puede concluir de manera inequívoca que la forma cristalina reclamada presente una mayor estabilidad. Por lo tanto, se concluye que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 permite derivar de manera obvia la forma cristalina del compuesto en cuestión, así como su composición y su método de elaboración. Este proceso no constituye un avance inventivo significativo, sino más bien un desarrollo predecible y evidente para una persona versada en la materia.

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

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005643		1°		2°		3°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 56					
Palabras clave utilizadas				PSILOCYBIN, POLYMORPHIC FORMS, FORMULATIONS, DEPRESSIVE SYMPTOMS, MOOD DISORDERS, METHOD, PROCESS, CRYSTALLIZATION, EXCIPIENTS, MICROCRYSTALLINE CELLULOSE, MICROCRYSTALLINE CELLULOSE, SODIUM STARCH GLYCOLATE, SILICON DIOXIDE, SODIUM STEARYL FUMURATE					
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 56	Col. 1, 2, 3 y 4			Y		
ISR	GB912714	12/12/1962	-	-			A		
	US3075992	29/01/1963	-	-			A		
	Shirota, O., Et al.	30/05/2003	1 a 56	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. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				



Oficio N° 7331 de 17 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0005643

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (17/04/2024)	