

P- 2020/18324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0005643**Presente 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. **7331** notificado electrónicamente el 18 de abril de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la presente solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título

Indica el examinador que el título de la presente solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. A fin de superar las objeciones, y siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título de la presente presente solicitud se ha modificado así:

“POLIMORFO A DE PSILOCIBINA, FORMULACIONES QUE LO COMPRENDEN Y MÉTODO DE ELABORACIÓN”.

En vista de lo anterior es posible determinar que el título de la presente presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la presente solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se presenta junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de cuarenta y tres (43) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente con la presente solicitud.

Específicamente, se realizan las siguientes modificaciones:

- 2.1** A fin de dar claridad al pliego reivindicatorio, no se hace referencia a Psilocibina cristalina, sino a un "polimorfo A de psilocibina". Es de resaltar que no se incluye la referencia a un "cristal", ya que esto queda claro al mencionarse a un "polimorfo".
- 2.2** La reivindicación 1 incluye picos adicionales de difractograma de XRPD, de acuerdo con los mencionados en la antigua reivindicación 15.
- 2.3** No se incluyen las antiguas reivindicaciones 14, 15, 44 a 51, y, 54 a 56.
- 2.4** La reivindicación de método 42 ahora es más clara al mencionar lo siguiente:
- en el paso 2 se "hace reaccionar el compuesto formado en la etapa 1)".
 - en la etapa 3) se hace referencia a una recrystalización de la psilocibina formada en el paso 2) con agua formando un polimorfo A de psilocibina, en donde la temperatura del agua es menor a 80 °C. El soporte para esta modificación se encuentra en la página 84 línea 12 a 16 de la descripción de la presente solicitud, así: "Las evaluaciones de estabilidad de la psilocibina, que no contiene la impureza de pirofosfato, 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" (temperatura menos a 80 °C)
- 2.5** Se incluye la nueva reivindicación 43 la cual es una modalidad dependiente del método de la reivindicación 42, en la cual se especifica que la recrystalización en el paso 3) comprende añadir agua a la psilocibina; calentar agua a una temperatura entre 75°C a 80°C; y enfriar a una temperatura de aproximadamente 5°C durante aproximadamente 2 horas para obtener el polimorfo A de psilocibina. El soporte para esta modificación se encuentra soportada así:
- La re-cristalización calienta la psilocibina cruda entre 75 °C y 80 °C para lograr la disolución y la filtración de pulido (página 86 línea 1-3 de la descripción de la presente solicitud)

- se enfría de manera controlada a aproximadamente 5 °C en un período de más de 2 horas. (página 52 línea 3 de la descripción de la presente solicitud)

2.6 En vista de las modificaciones previas, se renumera el capítulo reivindicatorio y se ajustan sus dependencias.

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 cuarenta y tres (43) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. 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.

Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1 El examinador afirma que el capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos. Específicamente la reivindicación 1 define la forma cristalina utilizando un número limitado de picos de rayos X, los cuales han sido seleccionados aleatoriamente.

En este sentido se aclara que incluye picos adicionales de difractograma de XRPD, de acuerdo con los mencionados en la antigua reivindicación 15, y se indica su pureza química.

De otra parte, contrario a la afirmación del examinador, los picos de XRPD actuales no son una "selección aleatoria de un número limitado de picos de XRPD". En particular, los picos de XRPD que tienen una intensidad relativa superior al 10 % se enumeran en la reivindicación 1 modificada (ver la Tabla 1 de la descripción de la presente solicitud, reproducida a continuación con

aspectos destacados). Además, como lo solicita el examinador en la Acción Oficial, los diez picos específicos que tienen las intensidades más altas se han recitado para caracterizar clara e inequívocamente el cristal. Como tal, se considera que los picos enumerados en la presente reivindicación 1 son suficientes para caracterizar adecuadamente la psilocibina cristalina reivindicada.

Posición [°2Th.]	Intensidad relativa [%]
5.6	8.42
11.5	13.05
12.0	26.45
14.5	100
17.5	10.71
19.7	37.29
20.4	20.06
22.2	17.83
23.2	6.99
24.3	17.93
25.7	16.4
26.8	3.15
27.8	4.54
29.7	9.53
31.2	6.51
32.6	2.45
33.7	1.75

Reproducción parcial de la tabla 1 de la presente solicitud

- 3.2** El examinador observa que la reivindicación 1 menciona Psilocibina cristalina, sin embargo, para dar mayor claridad al conjunto de reivindicaciones, sugiere incorporar que dicha forma cristalina corresponde específicamente al Polimorfo A de Psilocibina cristalina.

A fin de dar claridad al pliego, no se hace referencia a Psilocibina cristalina, sino a un "polimorfo A de psilocibina". Es de resaltar que no se incluye la referencia a un "cristal", ya que esto queda claro al mencionarse a un "polimorfo".

- 3.3** El examinador indica que 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.

En general, los elementos que dieron lugar a los rechazos por claridad (p. ej., "aproximadamente", "inferior a", "como menos que", "una cantidad terapéuticamente eficaz", "cerca de", "más que") no son ya no se menciona en las presentes reivindicaciones 1 a 41. Sin embargo, como ya se ha indicado, el solicitante mantiene ciertos casos de expresiones "*al menos*", "*menor que*" en cuanto 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%*".

De modificarse dichas expresiones con rangos de 97-100% o de 0-1%, (expresiones que son claras para una persona versada la materia) implicaría una posible ampliación de materia, ya que esta información no se encuentra tal cual divulgada en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

- 3.4** El examinador afirma que reivindicación 14 plantea una falta de claridad, ya que busca reclamar las especificaciones necesarias para llevar a cabo el análisis de la materia prima.

Dicha reivindicación no se incluye en el nuevo pliego reivindicatorio, tornándose irrelevante la objeción.

- 3.5** El examinador observa que las reivindicaciones 44 a 51, aunque están definidas correctamente, se consideran redundantes ya que protegen esencialmente la misma materia.

Al respecto, se informa que dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad, por lo que el pliego reivindicatorio no repite materia.

- 3.6** El examinador indica que 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.

Al respecto, se informa que se han ajustado las dependencias.

- 3.7** El examinador indica que 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.

Al respecto, se solicita tener en cuenta que la reivindicación 53 (nueva reivindicación 42) reclama un método a través de una serie de etapas lógicas.

Un método para preparar el polimorfo A de psilocibina de la reivindicación 1, el método comprende:

- 1) hacer reaccionar psilocina con tetrabencilpirofosfato 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 formado en el paso 1)** con hidrógeno en presencia de un catalizador para formar al menos 100 gramos o más de psilocibina; y*
- 3) recrystalizar la psilocibina **formada en el paso 2)** con **agua formando un polimorfo A de psilocibina**, en donde la temperatura del agua es menor a 80 °C.*

En consecuencia, una persona con conocimientos habituales en la técnica entendería que la reivindicación 42 define un procedimiento paso a paso (es decir, secuencial) para preparar la psilocibina cristalina.

- 3.8** El examinador indica que 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.

Al respecto, se informa que dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad.

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.

4. 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 el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un igual número de cláusulas que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 56 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*).

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 presente 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.

Es de resaltar que 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 lo siguiente:

- El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la 1, 19, mientras que D2 es el más cercano a la reivindicación de método 53.
- La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 19 y D1 consiste en que los picos de 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%. Por su parte, la diferencia con el proceso reclamado y D2 es la cristalización de la psilocibina se realiza con agua.
- No se evidencia un efecto asociado para las reivindicaciones de producto. Adicional D2 subsana las deficiencias de D1, y las diferencias mencionadas ya se encuentran divulgados en D2, por lo que el polimorfo y el compuesto que comprende el polimorfo reivindicado resulta obvio para una persona versada en la materia.
- El efecto logrado por la reivindicación de método es la obtención de un compuesto de psilocibina con mayor pureza en comparación con el obtenido en D2. No obstante, D1 subsana las deficiencias de D2, por lo que el método reivindicado resulta obvio para una persona versada en la materia.

La materia reclamada

En cuanto a la materia reclamada se desataca que la reivindicación 1 modificada reclama un polimorfo A de psilocibina caracterizado por picos de XRPD en 11,5 ± 0,1, 12,0 ± 0,1, 14,5 ± 0,1, 17,5 ± 0,1, 19,7 ± 0,1 °2 θ, **20,4 ± 0,1 °2 θ, 22,2 ± 0,1 °2 θ, 24,3±0,1 °2 θ y 25,7±0,1 °2 θ**, y que la psilocibina tiene una pureza química superior al 97% (énfasis añadido).

Por su parte, la reivindicación 17 modificada (anteriormente reivindicación 19) especifica una composición farmacéutica que comprende el polimorfo A de psilocibina de la reivindicación 1.

En cuanto a la reivindicación 42 modificada (anteriormente reivindicación 53) define un método para preparar el polimorfo A de psilocibina de la reivindicación 1, que incluye la recristalización de psilocibina en agua a una temperatura inferior a 80 °C.

Las diferencias y el efecto técnico logrado

Tal como se ha mencionado anteriormente, el examinador reconoce que **D1** y **D2** no enseñan los picos de XRPD reivindicados, la pureza correspondiente o la recristalización en el paso de agua como se indica en las reivindicaciones, el examinador afirma que, no obstante, sería obvio llegar al tema reivindicado a través de la rutina de modificación. El examinador también alega que en ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido es obvia.

En este sentido se desea resaltar que incluso si un experto en la técnica hubiera estado motivado para preparar formas cristalinas de psilocibina, lo cual no se admite, nada en las referencias citadas sugiere que ese experto en la técnica llegaría al polimorfo A reivindicado de psilocibina. Como se explica a continuación, **D1** - **D2** no logran enseñar una forma cristalina de psilocibina que tenga los picos de XRPD reivindicados o la pureza asociada (es decir, forma polimorfa A), y mucho menos la recristalización en agua como la empleó el solicitante para llegar a la psilocibina cristalina actualmente reivindicada, y NO hay enseñanza ni motivación para modificar la técnica anterior para llegar a la psilocibina cristalina reivindicada.

El polimorfo y el compuesto que comprende el polimorfo reivindicado

Primeramente, la forma cristalina reivindicada (es decir, Polimorfo A) de psilocibina es distinta de las de las referencias citadas.

La psilocibina de **D2 se caracteriza por un punto de fusión de 190-198 °C** (Ver D2 en la pág. 887). Del mismo modo, los cristales de psilocibina en **D1** comienzan a fundirse a 195 °C (ver D1 en la col. 2, líneas 68-71). Por el contrario, la psilocibina cristalina reivindicada se caracteriza por un punto de fusión más alto de 205-220 °C. ° C. (Por favor referirse a la memoria descriptiva de la presente solicitud en la Figura 8a, en donde el termograma DSC que muestra una temperatura inicial entre 205 y 220 °C.).

Debido a que la forma cristalina de psilocibina actualmente reivindicada tiene un **punto de fusión diferente** al de la psilocibina de **D1** y **D2**, la psilocibina reivindicada no es el mismo producto descrito en las referencias citadas.

En segundo lugar, a diferencia de **D1** y **D2**, la psilocibina cristalina del solicitante es adecuada para el desarrollo farmacéutico.

Para desarrollar una "Nueva Sustancia Activa", el Solicitante necesitaba desarrollar una metodología que difiriera de las referencias citadas y que proporcionara un producto "químicamente puro, bien definido y estable en almacenamiento" (Ver el párrafo [0024] de la descripción de la presente presente solicitud). Fue a través de estos esfuerzos que el solicitante identificó una metodología sintética que de manera consistente y reproducible conduce a una forma polimórfica de psilocibina altamente pura y previamente desconocida definida por la reivindicación 1, que es estable y tiene menos impurezas que el producto descrito en **D1** y **D2**.

A través de este proceso, el Solicitante identificó la forma cristalina mencionada en la reivindicación 1 (es decir, polimorfo A) como un buen candidato para el desarrollo farmacéutico porque exhibía un alto grado de estabilidad y pureza. En particular, el solicitante descubrió que la psilocibina cristalina reivindicada (recristalizada en agua) es estable en condiciones aceleradas, lo que hace que la forma cristalina de psilocibina reivindicada sea adecuada para el desarrollo farmacéutico (Ver la memoria descriptiva de la presente presente solicitud en los párrafos [00202] y [00271], y la Tabla 33, que indica que el Polimorfo A fue estable durante 12 meses).

Como se analiza más adelante, a un experto en la técnica no le resultaría obvio recristalizar en agua a menos de 80 °C para llegar a la psilocibina cristalina del Solicitante enumerada en la reivindicación 1 basándose en las metodologías enseñadas en **D1** y **D2** y, por lo tanto, no se ha identificado la psilocibina cristalina reivindicada que tenga mayor estabilidad.

Los datos de caracterización en la presente solicitud son evidencia adicional de que el producto impuro descrito en **D2** no tiene las ventajas de la forma cristalina reivindicada.

Como se analizó anteriormente, la psilocibina de **D2 se caracteriza por un punto de fusión de 190-198 °C. Los cristales de psilocibina de D1** comienzan a fundirse a 195 °C. La psilocibina cristalina del solicitante tiene un punto de fusión más alto de 205-220 °C. Un experto en la técnica entendería que una sustancia con un punto de fusión más alto es más estable a temperaturas elevadas que una sustancia con un punto de fusión más bajo y que la estabilidad térmica es relevante para el desarrollo farmacéutico. Por lo tanto, la psilocibina cristalina reivindicada por el solicitante ofrece

propiedades ventajosas sobre la psilocibina impura de **D1** y **D2** en el sentido de que tiene mayor estabilidad y, por lo tanto, es más adecuada para el desarrollo farmacéutico.

En consecuencia, un experto en la técnica no llegaría a la psilocibina cristalina reivindicada basándose en las enseñanzas de las referencias citadas o mediante experimentación de rutina. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 16 (dirigidas a la forma Polimorfo A) y las reivindicaciones 17 a 41 (dirigidas a composiciones que comprenden la forma Polimorfo A) no son obvias sobre **D1** y **D2**.

Por último, **D1** y **D2** no enseñan una metodología sintética que daría lugar al polimorfo A de psilocibina del solicitante.

La reivindicación 42 (anteriormente reivindicación 53) se ha modificado para definir un método de preparación del polimorfo A de psilocibina, que incluye una etapa de **recristalización** en agua a una temperatura inferior a 80 °C.

La presente solicitud explica que el Polimorfo A (que tiene picos de XRPD correspondientes a los mencionados en las reivindicaciones) se obtiene mediante recristalización en agua de manera controlada (Ver el párrafo [0124] de la descripción de la presente solicitud). Utilizando este proceso controlado, el solicitante descubrió inesperadamente que la recristalización de la psilocibina en agua conducía a una forma cristalina estable y bien definida de psilocibina. Ni **D1** ni **D2** enseñan este paso. En particular, la Presente solicitud describe una serie de diferencias y beneficios de la metodología del Solicitante en comparación con la metodología de **D2** (Ver el párrafo [0274], puntos (i)-(vii) de la descripción de la presente solicitud).

Una de las principales diferencias es una etapa de recristalización de agua como se reivindica en la presente reivindicación 42 que da lugar a una forma cristalina definida – Polimorfo A – que se producirá “a gran escala comercial, en cantidades o lotes de al menos 100 g”, que es aproximadamente 10 veces mayor que la escala de 10 g descrita en **D2** (Ver el párrafo [0238], de la descripción de la presente solicitud).

D2 no logra enseñar este paso de recristalización adicional, y mucho menos la recristalización en agua a gran escala. En cambio, **D2** enseña un método para sintetizar psilocibina en presencia de metanol, usando agua para apagar (es decir, detener) una reacción, pero **no** cristalizar la psilocibina (Ver D2 en la pág. 887, columna derecha).

En concreto, **D2** describe que después de 2 horas de agitación {bencil[2-(4-oxiindol-3-il)etil] dimetilamonio }-4- O -bencilfosfato (**8**) y carbón activado con Pd al 10 % en atmósfera de hidrógeno, se añadió agua y el Después se agitó la mezcla durante una hora más (bajo hidrógeno). **D2** luego continúa afirmando que “*después de la desaparición del 8 y su derivado monodibencilo, y la aparición de 2 [psilocibina], la solución de reacción se filtró... y el volumen se redujo por evaporación para formar material cristalino [que fue] se recogió por filtración y se lavó con EtOH para producir psilocibina (2)*”.

No hay divulgación en **D2** que la psilocibina sintetizada se somete luego a recristalización en agua. En consecuencia, **D2** emplea un método que se basa en un disolvente orgánico y no recristaliza la psilocibina en agua como se afirma.

D1 no logra subsanar las deficiencias de **D2**. El examinador cita **D1**, que se relaciona con la purificación de psilocibina a partir de materiales naturales, por su paso de recristalización en agua. Sin embargo, la recristalización en **D1** debe realizarse en agua hirviendo (es decir, a una temperatura de aproximadamente 100°C).

Fundamentalmente, el solicitante realizó una evaluación de estabilidad que indicó que a temperaturas superiores a 80°C, el nivel de la impureza intermedia de la Etapa 3 (psilocina) generada por la hidrólisis de la psilocibina es motivo de preocupación” (Ver el párrafo [0264], de la descripción de la presente solicitud). Para superar los desafíos asociados con la cristalización en agua hirviendo, el solicitante desarrolló un método de cristalización en el que la psilocibina se recristaliza en agua de manera controlada (es decir, estableciendo la temperatura del agua a menos de 80 °C como se especifica en las reivindicaciones 42-43).

La presente solicitud especifica que el proceso para recristalizar psilocibina incluye agregar psilocibina a un recipiente con agua purificada y luego ajustar la temperatura del recipiente a aproximadamente 68-70 °C. (Ver el párrafo [0236], de la descripción de la presente solicitud). Después de iniciar el proceso de cristalización, el recipiente se enfría a 0-10°C con agitación (Ver el párrafo [0236], de la descripción de la presente solicitud). Luego se recoge la psilocibina sólida recristalizada (Ver el párrafo [0236], de la descripción de la presente solicitud). Es importante destacar que en ningún momento del proceso de recristalización el agua se calienta a una temperatura lo suficientemente alta como para hacer que hierva. De hecho, el párrafo [0201] establece que el grado de pureza (97%) y la forma (Polimorfo A) de la psilocibina es consecuencia del proceso controlado realizado alrededor de 70°C.

El proceso de **D1** no produciría Polimorfo A, en una pureza del 97% como se afirma actualmente, porque **D1** usa temperaturas que causarían la degradación de la psilocibina y aumentarían el nivel de impureza. Aquí, **D1** enseña claramente que la psilocibina sólo se disuelve en metanol hirviendo o agua hirviendo. **D1** no reconoce ni sugiere que las temperaturas elevadas (p. ej., agua hirviendo) podrían degradar la psilocibina y generar impurezas significativas. Un experto en la materia que leyera **D1** se habría desalentado a recrystalizar la psilocibina a una temperatura más baja. Como tal, **D1** se aleja de una etapa de recrystalización en agua a una temperatura inferior a 80°C como se reivindica al instante.

En consecuencia, **D1** no enseña el método de recrystalización como se define en las reivindicaciones 42-43 para llegar al Polimorfo A de psilocibina de alta pureza y estabilidad. En cambio, el proceso en **D1** produce impurezas significativas, de modo que la psilocibina no tiene una pureza química superior al 97%.

En resumen, **D1** y **D2**, solos o en combinación, no enseñan las posiciones de los picos de XRPD del polimorfo A de psilocibina, la pureza asociada y el paso de recrystalización como se afirma actualmente que da como resultado la psilocibina cristalina reivindicada.

En vista de lo anterior, un experto versado en la materia estaría motivado a tomar las enseñanzas de uno de los documentos para subsanar las deficiencias del otro. Por lo tanto, es posible determinar que la combinación de enseñanzas que indica el examinador en su estudio de patentabilidad solo puede resultar de un análisis ex post facto que encuentra su origen en el conocimiento de la invención. De conformidad con el numeral 4.7.5.3 relacionado con el "análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight" indicado en la GUÍA PARA EXAMEN DE PRESENTE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD publicado por La Superintendencia de Industria y Comercio en el año 2023, se indica que:

"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido o a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. Se debe evitar el hacer un análisis ex post facto de este tipo.

El estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada debe proceder del estado de la técnica

o de los conocimientos generales de la persona versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, debe hacerse un esfuerzo para realizar la evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tenerse en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante".

[subrayado fuera del texto]

Por lo tanto, el examinador debe entonces dar el valor justo a los argumentos y la información divulgada en la descripción inicialmente presentada, los cuales demuestran claramente un efecto técnico superior, evidencia de nivel inventivo de una presente solicitud de patente.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 y D2, **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado en esta oportunidad, **dichas reivindicaciones son inventivas con respecto al estado del arte**.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que la presente 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 presente 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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cuarenta y tres (43) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

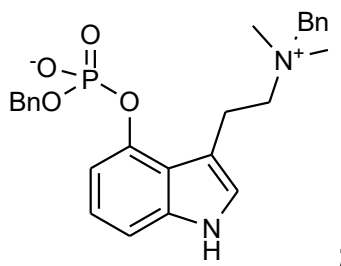
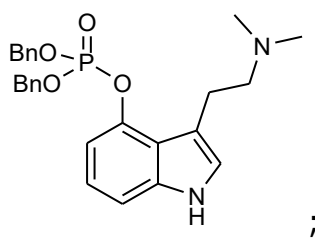
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

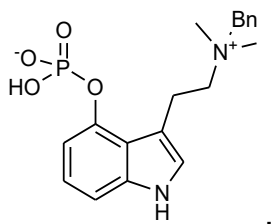
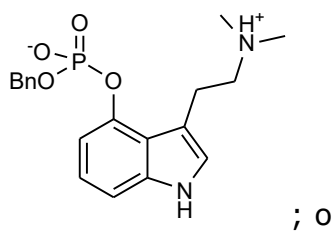
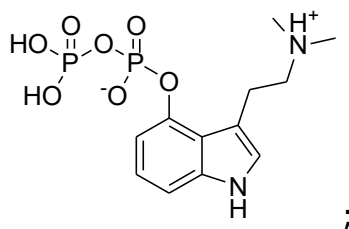
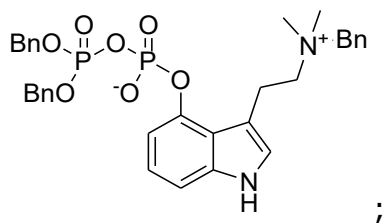
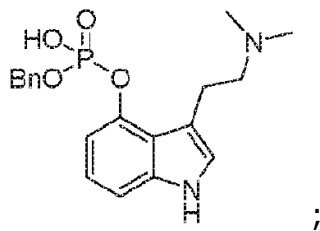
TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un polimorfo A de El polimorfo A de psilocibina caracterizada por picos en un difractograma de XRPD a 11.5 , 12.0 , 14.5 , 17.5 , 19.7 $^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$, 20.4 ± 0.1 $^{\circ}2\theta$, 22.2 ± 0.1 $^{\circ}2\theta$, 24.3 ± 0.1 $^{\circ}2\theta$, and 25.7 ± 0.1 $^{\circ}2\theta$, en donde la psilocibina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 97%.
2. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 98%.
3. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 99%.
4. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene impureza única determinada por análisis HPLC de menos de 1%.
5. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.
6. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.
7. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende menos de 1% de





8. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende cristales con un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 50 a 200 micrómetros.
9. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.
10. El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.4% p/p.

- 11.** El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.3% p/p.
- 12.** El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.2% p/p.
- 13.** El polimorfo A de psilocibina de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el contenido de agua es menor al 0.1% p/p.
- 14.** El polimorfo A de psilocibina 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 °C a 200 °C.
- 15.** El polimorfo A de psilocibina 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 °C y 220 °C.
- 16.** El polimorfo A de psilocibina 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 °C y 155 °C.
- 17.** Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo A de psilocibina de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 18.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente.
- 19.** La composición farmacéutica de la reivindicación 18, 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.
- 20.** La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el diluyente es celulosa microcristalina.
- 21.** La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la celulosa microcristalina comprende celulosa microcristalina silicificada.
- 22.** La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la celulosa microcristalina comprende una mezcla de dos variantes de celulosa microcristalina silicificada.
- 23.** La composición farmacéutica de la reivindicación 20, 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.

- 24.** La composición farmacéutica de la reivindicación 23, 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.
- 25.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente comprende un desintegrante.
- 26.** La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde el desintegrante comprende almidón glicolato de sodio o croscarmelosa sódica.
- 27.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente comprende un aglutinante.
- 28.** La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en donde el aglutinante comprende povidona, copovidona o hidroxipropilcelulosa.
- 29.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente comprende un lubricante.
- 30.** La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en donde el lubricante comprende estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.
- 31.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente comprende un deslizante.
- 32.** La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
- 33.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica es una cápsula.
- 34.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica es una tableta.
- 35.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende de 1 mg a 40 mg del polimorfo A de psilocibina.
- 36.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende cerca de 1 mg del polimorfo A de psilocibina.
- 37.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende cerca de 25 mg de la psilocibina cristalina.
- 38.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el polimorfo A de psilocibina tiene una pureza química determinada por análisis HPLC de al menos 99%.

- 39.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la el polimorfo A de psilocibina comprende un contenido de agua menor al 0.5% p/p.
- 40.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que tiene menos de 1% de psilocina determinada por análisis HPLC.
- 41.** La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que tiene menos de 1% de ácido fosfórico determinado por ^{31}P RMN.
- 42.** Un método para preparar el polimorfo A de psilocibina de la reivindicación 1, el método comprende:
- 1) hacer reaccionar psilocina con tetrabencilpirofosfato para formar bencil 3-[2-(bencildimetilazanioil)etil]-1H-indol-4-il fosfato;
 - 2) hacer reaccionar el bencil 3-[2-(bencildimetilazanioil)etil]-1H-indol-4-il fosfato formado en el paso 1) con hidrógeno en presencia de un catalizador para formar al menos 100 gramos o más de psilocibina; y
 - 3) recrystalizar la psilocibina formada en el paso 2) con agua formando un polimorfo A de psilocibina, en donde la temperatura del agua es menor a 80 °C.
- 43.** El método de la reivindicación 42, en el que la recrystalización en el paso 3) comprende añadir agua a la psilocibina; calentar agua a una temperatura entre 75°C a 80°C; y enfriar a una temperatura de aproximadamente 5°C durante aproximadamente 2 horas para obtener el polimorfo A de psilocibina.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0005643
Recibo: 24-55453
Fecha: 15/07/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 991630
CUS: 778683805

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000