

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

Señores
SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE MORFOLINAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LOS MISMOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2022/020976

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de marzo de 2022.

PRIORIDAD: US 63/162,671, 18 de marzo de 2021.

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 28 de febrero de 2024 bajo el número NC2024/0002488, 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.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar derivados de morfolinás sustituidas y su uso frente a trastornos del sistema nervioso central (SNC).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proporcionar compuestos derivados de fenoximetil morfolina-4-carboxilato útiles frente a trastornos del sistema nervioso central (SNC).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio N° NC2024/0002488 presentado el 28 de febrero de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Resultado de examen de patentabilidad de solicitud extranjera (PPH)

La solicitud en trámite, para la cual se presentó el procedimiento acelerado de patente (PPH) cumple con los requisitos documentales establecidos por el numeral 1.2.2.5.2.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. En consecuencia, el estudio de la presente solicitud ha sido anticipado.

Sin embargo, esta Oficina considera que las reivindicaciones presentadas no cumplen con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486, más exactamente con lo estipulado en los artículos 18 y 30, debido a que las reivindicaciones 1 a 29 no están debidamente sustentadas en la descripción porque esta menciona los antecedentes, pero

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

no detallan lo que se logró con la materia reclamada, además de encontrarse documentos que anticipan la materia reclamada.

Por las razones anteriormente expuestas, es necesario realizar un requerimiento de acuerdo con el artículo 45.

4.2. 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "DERIVADOS DE FENOXIMETIL MORFOLINA-4-CARBOXILATO ÚTILES FRENTE A TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)".

4.3. 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. (...)"

Las reivindicaciones 1 a 29 no están debidamente sustentadas en la descripción porque esta menciona los antecedentes, pero no detallan lo que se logró con la materia reclamada. En la descripción se mencionan procedimientos de obtención, pero no se hace referencia a un efecto tangible o específico logrado con dichos procedimientos. Esto resulta en una falta de claridad sobre cómo los métodos descritos contribuyen a la invención o mejoran el estado actual de la técnica.

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

4.4. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

Aunque el objeto de la invención queda claro, la falta de detalles sobre los resultados específicos y los beneficios obtenidos impide una comprensión completa de la utilidad y la relevancia de las reivindicaciones presentadas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de marzo de 2021, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011130194	“METHODS FOR PRODUCING VILOXAZINE SALTS AND NOVEL POLYMORPHS THEREOF”	20 de octubre de 2011
D2	Burgos C. et al.	“PROFARMACOS, EJEMPLOS SELECCIONADOS DEL MERCADO ESPAÑOL I. PROFARMACOS UNIDOS A TRANSPORTADOR”.	Marzo de 2019

D1¹ divulga métodos de fabricación de viloxazina y sus diversas sales, así como compuestos relacionados con la viloxazina, como productos intermedios de reacción novedosos y sus polimorfos. En particular, los métodos proporcionan un API (Ingrediente Farmacéutico Activo) de viloxazina HCl sustancialmente puro, evitando impurezas indeseables. (Resumen, página 1).

D2² menciona tecnología de profármacos unidos a transportador, se utiliza abundantemente, para sacar partido a fármacos que por sí solos muestran problemas de diversos tipos en su uso clínico (Conclusiones, Pág. 7).

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

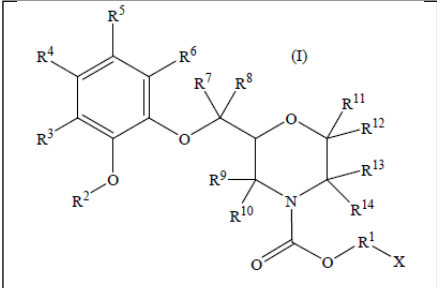
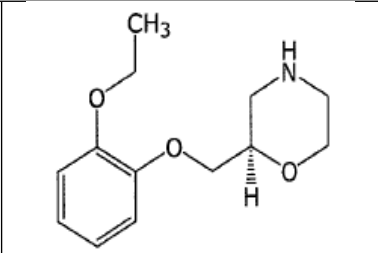
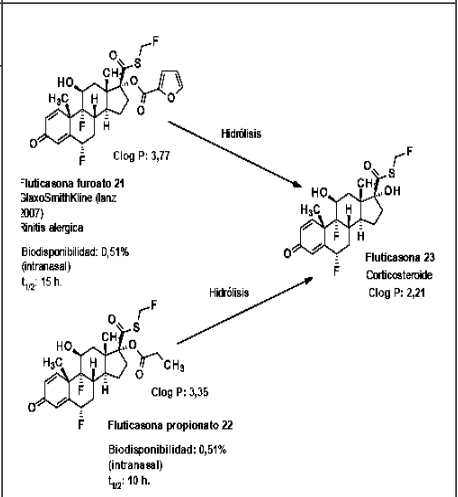
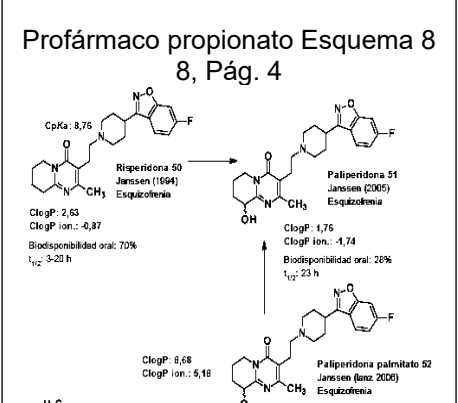
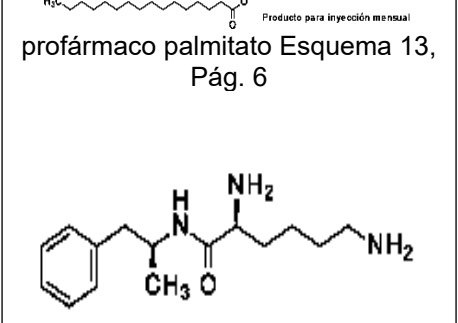
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0002488 presentado el 28 de febrero de 2024) refiere a: “Un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero de este o una sal de este (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero de este o una sal de este		No menciona

1<https://patents.google.com/patent/WO2011130194A2/en?q=WO2011130194>
2https://www.researchgate.net/publication/339799162_PROFARMACOS_EJEMPLOS_SELECCIONADOS_DEL_MERCADO_ESPANOL_I_PROFARMACOS_UNIDOS_A_TRANSPORTADOR

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

		
R1 es alquilo, heterocililo o un piridilo;	No menciona	
X es halógeno, un residuo de aminoácidos con una cadena lateral hidrófoba o éster, en donde X también puede ser H solo cuando R1 es piridilo.	No menciona	 Profármaco propionato Esquema 8 8, Pág. 4  profármaco palmitato Esquema 13, Pág. 6  profármaco dextroanfetamina Figura 15, Pág. 6
R2 es alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo	OEt	No menciona
cada R3-R14 es independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, NO2, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo	H	No menciona

D1 divulga métodos de fabricación de viloxazina y sus diversas sales, así como compuestos relacionados con la viloxazina, como productos intermedios de reacción novedosos y sus polimorfos. En particular, los métodos proporcionan un API (Ingrediente Farmacéutico Activo) de viloxazina HCl sustancialmente puro, evitando impurezas indeseables.

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el principio activo viloxazina divulgado en D1, consiste en el sustituyente derivado de ácido carboxílico, COOR1X que menciona R1 y X como profármaco sobre el nitrógeno en el grupo morfolina.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente derivado de ácido carboxílico, COOR1X para la obtención de un profármaco, proporcione un compuesto derivado de arilmorfolino para el tratamiento de la depresión mediada por la inhibición de la recaptación de noradrenalina con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que este documento ya divulga el compuesto viloxazina que tiene varios usos farmacológicos deseables, incluido el tratamiento de la depresión, la enuresis nocturna, la narcolepsia, los trastornos del sueño y el alcoholismo, entre otros. In vivo, la viloxazina actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (NRI). Entre los dos estereoisómeros, se sabe que el isómero (S)-(-) es cinco veces más activo farmacológicamente que el isómero (R)-(+). (Descripción Pág.2 Párr.[0004]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el principio activo viloxazina y sus sales conocido en D1 con el fin de proporcionar otros derivados del dominio arilmorfolino alternativos?

Sin embargo, el incluir el sustituyente COOR1X para obtener un profármaco del compuesto con el dominio arilmorfolino para el tratamiento de la depresión, ya está divulgado en D2 que se refiere a la formación de esteres derivados biorreversibles de fármacos como herramienta para mejorar el comportamiento de fármacos en diversos usos clínicos.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el uso de esteres, aminoácidos sustituidos y/o residuos de aminoácidos modificados, del D2 en los derivados enantioselectivos con el dominio arilmorfolino de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 describe métodos para mejorar la producción de ingredientes farmacéuticos activos ("API") tales como viloxazina, incluidos métodos que tienen mayores rendimientos y producen menores cantidades de impurezas y menciona formas polimórficas no identificadas previamente de sales de viloxazina, tales como la sal de HCl (Descripción Página 1, Párr. [0002] y Página 19. Párr. [0066]).

De igual manera, D2 menciona que la tecnología de profármacos unidos a transportador, se utiliza abundantemente, para sacar partido a fármacos que por sí solos muestran problemas de diversos tipos en su uso clínico (Conclusiones, Pág. 7).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los derivados de morfolina de la reivindicación 1, 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	WO2011130194	1 a 29	Nivel inventivo
D2	C. Burgos et al.	1 a 29	Nivel inventivo



Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2023/0013448		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2022/020976		18/03/2022							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
18/03/2021				X					
Solicitante									
SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.									
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				1-29					
Palabras clave utilizadas				Bicyclic morpholine derivative Prodrugs Norepinephrine reuptake inhibitor (NRI) Serotonin release viloxazine salts					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07D 265/30, C07D 413/12, A61K 31/5375, A61K 31/5377, A61P 25/00					
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⁾		
SIPI	11165136	04/11/2010	-	-			A		
ISA	US2009325956	31/12/2009	-	-			A		
	WO2011130194	20/10/2011	1 a 29	(Resumen, página 1). (Descripción Página 1, Párr. [0002] y Página 19. Párr. [0066]).			Y		
	¹ Fish P. V. et al.,	12/11/2008	-	-			A		
	GB1260886	19/01/1972	-	-			A		
EPO	EP2558437	20/02/2013	-	-			A		
USPTO	US2009325956	31/12/2009	-	-			A		
Patbase	US2023295100	21/09/2023	-	-			T		
	US2022298150	22/09/2022	-	-			T		
	US2005245519	3/11/2005	-	-			A		
	GB1243991	25/08/1971	-	-			A		
Orbit	US20240041893	3/10/2023	-	-			A		
	US9403783	12/04/2011	-	-			A		
Espacenet/Latipat	MX2022009765	9/09/2022	-	-			T		
	EP2674434	18/12/2013	-	-			A		
	CN101107235	16/01/2008	-	-			A		
	TW200911224	16/03/2009	-	-			A		
	CN101128432	20/02/2008	-	-			A		
Googlepatent	MX2007001615	10/04/2007	-	-			A		
	US20190263832	29/08/2019	-	-			A		
	³ C. Burgos et al.	03/2019	1 a 29	(Conclusiones, Pág. 7)			Y		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O			¹ Fish, P. v., Mackenny, M., Bish, G., Buxton, T., Cave, R., Drouard, D., Hoople, D., Jessiman, A., Miller, D., Pasquinet, C., Patel, B., Reeves, K., Ryckmans, T., Skerten, M., & Wakenhut, F. (2009). Enantioselective synthesis of (R)- and (S)-N-Boc-morpholine-2-carboxylic acids by enzyme-catalyzed kinetic resolution: application to the synthesis of reboxetine analogs. Tetrahedron Letters, 50(4), 389–391. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.025						



Oficio N° 13814 de 6 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0013448

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	²Métro, T.-X., Gomez Pardo, D., & Cossy, J. (2008). Syntheses of (S,S)-Reboxetine via a Catalytic Stereospecific Rearrangement of β-Amino Alcohols. Journal of Organic Chemistry, 73(2). https://doi.org/10.1021/jo701554h
	³Burgos, C., Cuadro, A. M., & Alvarez-Builla, J. (n.d.). PROFARMACOS, EJEMPLOS SELECCIONADOS DEL MERCADO ESPAÑOL I. PROFARMACOS UNIDOS A TRANSPORTADOR. https://analesdequimica.es/index.php/AnalesQuimica/article/view/1141
(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. “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. “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. “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: (28/06/2024)	