

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2023/0013448
Asunto: Solicitud de patente de invención para: “DERIVADOS DE MORFOLINAS SUSTITUIDAS Y USOS DE LOS MISMOS”
Solicitante: SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.
Fecha de solicitud: 10 de octubre de 2023

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **13814**, emitido el 6 de agosto de 2024 y notificado el 8 de agosto de 2024.

I. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y reclamado en el Capítulo Reivindicatorio, por lo cual sugiere modificarlo de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE FENOXIMETIL MORFOLINA-4-CARBOXILATO ÚTILES FRENTE A TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)”.

Al respecto, deseo señalar que el título se ha modificado de acuerdo con la gentil sugerencia del Examinador. Por lo tanto, dicha objeción debe darse por superada.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

2.1. En relación con la objeción por falta de sustento de las Reivindicaciones 1 a 29 en la Descripción porque supuestamente no se hace referencia a un efecto técnico tangible, deseo señalar que, en el presente caso, al menos un efecto técnico es la capacidad de los compuestos de convertirse (al menos en parte) en viloxazina y tratar trastornos del sistema nervioso central (SNC), lo cual es creíble sobre la base de la combinación de la solicitud tal como fue presentada, el conocimiento general común disponible en la fecha de presentación de esa solicitud y el estado de la técnica.

Al menos una propiedad de estos nuevos derivados de Fórmula (I) es que son capaces de convertirse, al menos en parte, en viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) *in vivo*, para liberar viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) como uno de sus metabolitos (como se analiza en el párrafo [0005] del Capítulo Descriptivo). Esta capacidad de conversión se debe a la labilidad *in vivo* del grupo $-C(=O)OR^1X$, que es una forma de éster carbamato.

Para resumir la información contenida en el Capítulo Descriptivo de la solicitud de patente, el conocimiento general común disponible en la fecha de prioridad y la técnica anterior que colectivamente respaldan este efecto:

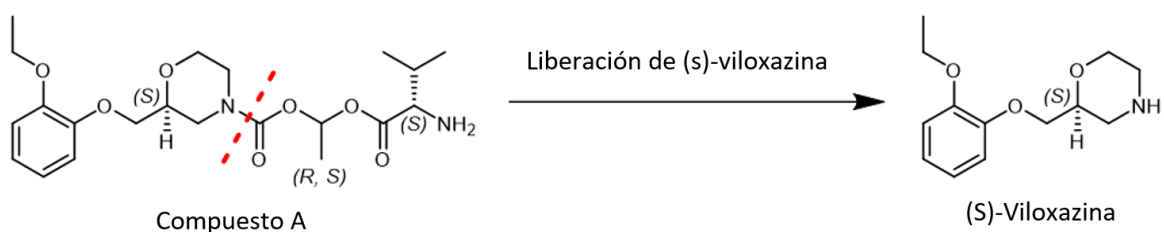
- El Capítulo Descriptivo enseña que al menos una propiedad de los compuestos reivindicados es la capacidad de convertirse en viloxazina (o compuestos que comparten el núcleo de viloxazina) *in vivo* como metabolito y, por lo tanto, ser útil en el tratamiento de trastornos del SNC al menos por esta razón (véanse, por ejemplo, los párrafos [0001], [0005], [0006], [0013] y [0050] del Capítulo Descriptivo).
- La viloxazina era conocida en la fecha de prioridad de la presente solicitud para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (véanse, por ejemplo, los párrafos [0003] y [0016] del Capítulo Descriptivo).
- Los compuestos según las reivindicaciones en trámite son derivados de viloxazina, con sustitución del grupo N del anillo de morfolina incluyendo un grupo $-C(=O)OR^1X$ que es lábil *in vivo*.

Por lo tanto, el Capítulo Descriptivo detalla lo que se logró con la materia reivindicada, incluido el efecto técnico logrado por la invención.

En adición a lo anterior, el Solicitante presenta adjunto a este memorial un informe experimental que proporciona datos *in vitro* e *in vivo* que confirman que se logra un efecto técnico.

En particular, como se ha descrito anteriormente, al menos un efecto técnico de la invención es que los derivados de viloxazina reivindicados son capaces de convertirse, al menos en parte, en viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de la viloxazina) como metabolito, para el tratamiento de trastornos del SNC. Con el propósito de facilitar el trámite, el Solicitante proporciona información experimental complementaria que confirma y respalda el efecto técnico de los compuestos divulgados en la Descripción. En particular, los datos experimentales confirman que los compuestos reivindicados se metabolizan al menos en parte para liberar viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) en estudios *in vitro* en homogeneizado intestinal humano, así como en estudios *in vivo*. Por lo tanto, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo junto con los datos experimentales proporcionados en este memorial permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender claramente las ventajas técnicas asociadas con los compuestos reivindicados.

A continuación, se ilustra un ejemplo de conversión para el compuesto A (informe experimental, página 1). La línea discontinua roja indica el enlace relevante que se escinde *in vitro* mediante hidrólisis para liberar viloxazina:



El informe experimental, Ejemplo 1 proporciona los resultados de un estudio de estabilidad metabólica *in vitro* de una serie de compuestos ejemplares de la Reivindicación 1 en homogeneizado intestinal humano, en el que se monitorizan y reportan tanto la desaparición del compuesto inicial como la formación de viloxazina como metabolito. Como se señala en la sección Resultados del Ejemplo 1, los compuestos ejemplares se metabolizaron para liberar viloxazina (ver Informe experimental, página 2: “El compuesto A, el compuesto B y el compuesto C se metabolizaron rápidamente en el homogeneizado

intestinal humano, la formación del metabolito viloxazina a los 5 minutos fue significativamente mayor que la del tiempo cero [...]”). Este resultado en el modelo de homogeneizado intestinal humano in vitro demuestra la capacidad del metabolismo en el intestino.

De hecho, esta conversión a viloxazina como metabolito también se observó *in vivo*. Véase, por ejemplo, Informe experimental, Ejemplo 2, que proporciona los resultados de un estudio *in vivo* realizado para evaluar los perfiles farmacocinéticos de una serie de compuestos ejemplares de la Reivindicación 1, tras una única administración oral a animales. Los resultados del Ejemplo 2 muestran que los compuestos ejemplares (Compuestos A, B y C) se metabolizaron para liberar viloxazina. Por lo tanto, los datos publicados posteriormente sirven para confirmar el efecto técnico esperado con base en la información del Capítulo Descriptivo, el conocimiento general común y el estado de la técnica.

Para evitar dudas, los efectos observados en el informe experimental adjunto se esperarían que se extiendan sustancialmente a todo el alcance de la reivindicación, que se relaciona con la Fórmula (I). En particular, los compuestos en el informe experimental adjunto son capaces de convertirse en viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) *in vivo* en virtud de su grupo éster carbamato lábil, $-C(=O)OR^1X$, y este grupo es común en toda la Fórmula (I).

Además, el efecto común (metabolismo para liberar viloxazina) observado para los compuestos probados, a pesar de las diferencias en los grupos R^1 (por ejemplo, entre los compuestos A y B), confirma que la variabilidad en los grupos R^1 no impide la conversión. De manera similar, el efecto común (metabolismo para liberar viloxazina) observado para los compuestos probados a pesar de los diferentes estereoisómeros (por ejemplo, entre los compuestos B y C), también confirma que la variabilidad en la estereoquímica no impide la conversión.

Dado que la Reivindicación 1 incluye este grupo éster carbamato común ($-C(=O)OR^1X$) como una característica esencial de la Fórmula (I), es factible que el efecto técnico observado para los compuestos probados en el informe experimental adjunto se logre en todo el alcance de la reivindicación. Por lo tanto, es razonable esperar que sustancialmente todos los

compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I) sean capaces de convertirse en viloxazina (o un compuesto que comparta el núcleo de viloxazina).

Finalmente, respecto a la síntesis, el Capítulo Descriptivo divulga en los párrafos [0072] a [0117] numerosos compuestos ejemplares de Fórmula I (por ejemplo, SP-16 a SP-20, SP-22 a SP-29 y SP-32). Además, la Descripción proporciona protocolos experimentales que permiten que la persona medianamente versada en la materia elabore los compuestos. Por ejemplo, los párrafos [0061] a [0117] proporcionan esquemas de reacción, compuestos intermedios y protocolos experimentales que la persona medianamente versada en la materia puede utilizar para llevar a cabo la invención. Esta información satisface los requisitos de sustento ya que también indica al experto la mejor manera de llevar a cabo la invención en la fecha de prioridad sin tener que recurrir a experimentación adicional indebida. Por todo lo anterior, dicha objeción también debe darse por superada

Con base en las explicaciones anteriores, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio en trámite cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE SUSTENTO DE LA DESCRIPCIÓN

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **13814**, el Capítulo Descriptivo actualmente presentado no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que el Capítulo Descriptivo no presenta evidencia sobre los resultados específicos y los beneficios obtenidos, lo cual impide una comprensión completa de la utilidad y la relevancia de las reivindicaciones presentadas.

Ante tales observaciones, deseo reiterar que el Capítulo Descriptivo divulga compuestos que son derivados de viloxazina con sustitución del grupo N del anillo de morfolina incluyendo un grupo $-C(=O)OR^1X$ que es lábil *in vivo*. Asimismo, el Capítulo Descriptivo enseña que al menos una propiedad de los compuestos reivindicados es la capacidad de convertirse en viloxazina (o compuestos que comparten el núcleo de viloxazina) *in vivo* como metabolito y, por lo tanto, ser útil en el tratamiento de trastornos del SNC al menos por esta razón (véanse, por ejemplo, los párrafos [0001], [0005], [0006], [0013] y [0050] del

Capítulo Descriptivo). De esta manera, el Capítulo Descriptivo presenta respaldo para los compuestos reclamados y sus efectos logrados.

Adicionalmente, y como se explicó en el numeral anterior, con el propósito de facilitar el trámite, el Solicitante proporciona información experimental complementaria que confirma y respalda el efecto técnico de los compuestos divulgados en la Descripción. En particular, los datos experimentales confirman que los compuestos reivindicados se metabolizan al menos en parte para liberar viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) en estudios *in vitro* en homogeneizado intestinal humano, así como en estudios *in vivo*. Por lo tanto, las divulgaciones del Capítulo Descriptivo junto con los datos experimentales proporcionados en este memorial permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender claramente las ventajas técnicas asociadas con los compuestos reivindicados.

Por otra parte, deseo señalar que, de acuerdo con la práctica local, la invención se considerará suficientemente sustentada en su Capítulo Descriptivo cuando indique a la persona medianamente versada en la materia la mejor manera de llevar a cabo la invención en la fecha de prioridad, sin tener que recurrir a experimentación indebida. En este sentido, el Capítulo Descriptivo proporciona protocolos experimentales que permiten que la persona medianamente versada en la materia elabore los compuestos. Por ejemplo, los párrafos [0061] a [0117] proporcionan esquemas de reacción, compuestos intermedios y protocolos experimentales que la persona medianamente versada en la materia puede utilizar para llevar a cabo la invención. De esta manera, el Capítulo Descriptivo proporciona evidencia técnica sobre el desarrollo de la invención y los compuestos reivindicados están plenamente respaldados por la descripción. Por lo tanto, no hay razón para alegar que la invención reivindicada no está debidamente sustentada por las divulgaciones de la solicitud.

De acuerdo con los anteriores comentarios, me permito entonces manifestar que el Capítulo Descriptivo junto con la información experimental complementaria presentan de manera clara y suficiente la caracterización estructural y funcional de los compuestos reivindicados, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de claridad y sustento al respecto.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Nro.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011/130194	<i>"Methods for producing viloxazine salts and novel polymorphs thereof"</i>	20 de octubre de 2011
D2	Burgos C. et al.	<i>"profármacos, ejemplos seleccionados del mercado español I. Profármacos unidos a transportador"</i>	marzo de 2019

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 29 carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona medianamente versada en la materia, basándose en la enseñanzas de D2, estaría motivada a incluir el uso de esteres, aminoácidos sustituidos y/o residuos de aminoácidos modificados en los derivados enantioselectivos con el dominio arilmorfolino de D1, para así obtener de manera evidente las mismas características de los compuestos de la Reivindicación 1 originalmente presentada. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante para la invención.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos de Fórmula I, tal como se definen en el Capítulo Reivindicatorio.

En vista de la discusión anterior sobre el soporte de la Descripción y los datos complementarios en el informe experimental, al menos un problema técnico objetivo abordado por la invención es el suministro de nuevos derivados de viloxazina, capaces de convertirse, al menos en parte, en viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) como metabolito, para el tratamiento de trastornos del SNC. Para evitar dudas, el informe experimental adjunto podrá tenerse en cuenta al formular el problema técnico, en tanto, el Solicitante puede basarse en un efecto técnico para el nivel inventivo si el experto en la materia, teniendo en mente el conocimiento general común y basándose en

la solicitud tal como se presentó originalmente, derivaría dicho efecto como comprendido por la enseñanza técnica y materializado por la misma invención originalmente divulgada. Por ejemplo, el efecto técnico de la conversión a viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de viloxazina) está abarcado y materializado por la enseñanza técnica de la invención originalmente divulgada. Véase la discusión anterior en el numeral 2.1., que explica que los párrafos [0001], [0005], [0006], [0013] y [0050] de la solicitud tal como se presentó enseñan este efecto.

Ahora bien, el Solicitante no discute que se sabía que la viloxazina trataba trastornos del sistema nervioso central en la fecha de prioridad. Sin embargo, D1 no proporciona ninguna orientación que sugiera que alguna de sus moléculas reveladas se convertiría en viloxazina (o un compuesto que comparte el núcleo de la viloxazina) como metabolito. Por lo tanto, D1 y la Reivindicación 1 tienen por objeto resolver diferentes problemas técnicos objetivos. En consecuencia, D1 parece ser irrelevante para la evaluación de la obviedad.

El Examinador objeta que la inclusión de $-C(=O)OR^1X$ habría sido una modificación obvia para llegar a un profármaco de viloxazina en vista de D2 (Burgos et al.), que supuestamente se refiere a la formación de derivados de ésteres biorreversibles que actúan como profármacos. Sin embargo, la modificación específica de la viloxazina tal como se reivindica (es decir, la adición de un grupo $-C(=O)OR^1X$) no habría sido obvia para la viloxazina, particularmente no con una expectativa razonable de éxito, por las siguientes razones.

La enseñanza en la técnica anterior no es general y no se enseña para viloxazina.

En términos generales, la objeción del Examinador parece equivaler a una sugerencia de que cada tipo de profármaco es obvio para cada ingrediente activo. Sin embargo, este principio es científicamente incorrecto, porque cada ingrediente farmacéutico activo ("API") es diferente: hay miles de modificaciones posibles para cada API y no se asumiría que todas ellas (si es que hay alguna) proporcionen profármacos adecuados. Por ejemplo, una modificación particular como estrategia de profármaco para un API puede tener un comportamiento diferente si se aplica a otro API en muchos aspectos, por ejemplo, absorción, escisión o estabilidad *in vivo*, vida media y otros parámetros farmacocinéticos. En realidad, el diseño de profármacos no es algo rutinario y, de hecho, es necesaria una

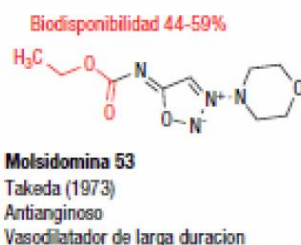
investigación exhaustiva para establecer una estrategia de profármacos específica que sea adecuada para cada ingrediente activo específico.

En cuanto al arte previo citado por el Examinador, en primer lugar, D2 ni siquiera menciona la viloxazina. D2 ciertamente no enseña algún profármaco específico de viloxazina ni sugiere alguna estrategia de profármaco para viloxazina. Es más, incluso los propios autores de D2 no afirman que las estrategias de profármacos enseñadas en D2 sean adecuadas para cada API (ni para cada API con un grupo amina). De hecho, D2 reconoce factores que contribuyen a la imprevisibilidad en este campo, ya que explica que el comportamiento químico de los profármacos puede verse afectado por los valores de $CpKa$ y $ClogP$ de sus grupos funcionales (véase, por ejemplo, el Resumen y todo el documento D2). El experto en la materia sabrá que los mismos grupos funcionales en diferentes moléculas pueden tener diferentes valores de $CpKa$ y $ClogP$, atribuidos a sus diferentes entornos químicos. Esta es una de las razones por las que las modificaciones enseñadas en D2 para diferentes API no necesariamente se considerarían adecuadas para la viloxazina, con una expectativa razonable de éxito. En consecuencia, cualquier enseñanza en D2 sobre estrategias de profármacos para otros API no hace obvios los profármacos de viloxazina.

Las estrategias específicas citadas por el examinador no habrían conducido a los compuestos reclamados.

En cualquier caso, las estrategias específicas citadas por el examinador no habrían conducido a los compuestos reivindicados. En general, D2 no analiza ningún método para funcionalizar átomos de N de morfolina. Por lo tanto, no enseña ningún método para promover profármacos adecuados basados en átomos de N de morfolina.

El Examinador se refiere a la siguiente supuesta enseñanza en D2: *“el incluir el sustituyente $COOR^1X$ 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 esterres derivados biorreversibles de fármacos como herramienta para mejorar el comportamiento de fármacos en diversos usos clínicos”*. El Examinador no identifica a qué compuesto específico en D2 se hace referencia, pero es posible establecer que se refiere al compuesto 53:



Este compuesto incluye coincidentemente un éster carbamato y un grupo morfolina. Sin embargo, es importante señalar que el éster carbamato no es una derivatización del grupo morfolina; es una derivatización de una parte completamente diferente de la molécula. En ese sentido, D2 no sugiere que la estrategia utilizada para el compuesto 53 sea universalmente adecuada, y nada sugiere que sea adecuada para la viloxazina.

Además, en todo caso, D2 aconseja no utilizar un éster de carbamato para modificar el grupo funcional relevante en viloxazina (que es una amina secundaria en un anillo de morfolina), sugiriendo promotores alternativos para una amina secundaria. En particular, los compuestos reivindicados son derivados de viloxazina, mediante los cuales una amina secundaria en el anillo de morfolina de viloxazina se modifica a un éster carbamato, mediante la introducción de un grupo $-C(=O)OR^1X$. La única amina secundaria derivatizada en D2 está en el Esquema 16, donde el compuesto de amina secundaria 67 se derivatiza a un grupo ciclofosfamida. En ese sentido, el Solicitante reitera que las metodologías de D2 (incluido el Esquema 16) no se habrían aplicado a la viloxazina de manera obvia, además, es importante señalar que funcionalizar la viloxazina mediante los métodos citados en D2 no produciría un compuesto descrito en la Reivindicación 1. En consecuencia, para llegar a los compuestos reivindicados se necesitaría una estrategia de profármaco diferente y no obvia en comparación con las estrategias en D2.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) de

¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

*forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***² (énfasis fuera del texto). En el presente caso, los documentos D1 y D2 no proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona normalmente versada en la materia derivar de forma obvia los compuestos de Fórmula I reivindicados, por lo que la presente solicitud cuenta con nivel inventivo sobre el arte previo. Además, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos obtenidos, por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

Finalmente, también considero importante resaltar que las Reivindicaciones 2 a 29 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de la nueva Reivindicación 1.

VI. PETICIÓN

6.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

6.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

7.1. Anexo 1 - Informe experimental complementario.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

CAVELIER

A B O G A D O S

C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908

COLO-18900-0841-0003-5
GCJ\GCJ\ID-310934\WPC18900
No. M-2024-310934\GCJ