



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No.07-039.668

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANALOGOS DE LOXAPINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”

Solicitante: HYPNION, INC.

Nuestra Ref.: P2007/000043

RESPUESTA AL OFICIO No. 04001, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 76
DE FECHA 04 DE MARZO DE 2011
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 14 de diciembre de 2010, del que se han eliminado las Reivindicaciones 2 y 8.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación a la materia reclamada inicialmente.

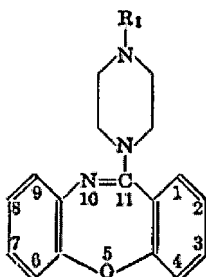
2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 2 y 8 son redundantes, ya que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se encuentra doblemente reivindicada.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 2 y 8 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador insiste en que las patentes US3.546.226 (D1), US5.344.828 (D2), WO2004/06182 (D3) y US3.845.074 (D4), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que las diferencias estructurales entre el arte previo citado (D1-D4) y la presente invención (un grupo 2,2-dimetilpropanóico en posición 7 del anillo dibenzooxazepina) no proporcionan un efecto inesperado.

b- i) En cuanto a D1, es importante señalar que este documento revela derivados de 11-piperazina-dibenzo[b,f][1,4]oxazepina, de Fórmula general I:

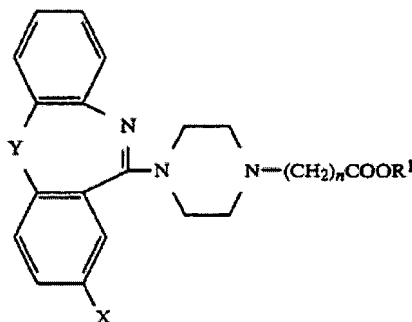


Como se puede entender del Capítulo Descriptivo, dichos compuestos no comprenden dentro de la definición de R^1 un grupo ácido 2,2-dimetilpropanoico como sustituyente R^1 ; tampoco incluyen la sustitución de ninguno de los grupos benzo que acompañan el núcleo oxazepina; menos aún, la sustitución específica de la posición 7 por un grupo OH, como se requiere en los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los compuestos divulgados en D1 son útiles como agentes neurolépticos o neuropléjicos, que se manifiestan farmacológicamente mediante la supresión de la actividad locomotora, un efecto cataléptico y/o antagonista de la apomorfina en ratones y ratas, respectivamente (ver columna 8, líneas 23-26, y la Tabla 1). Por lo tanto, las enseñanzas de D1 no proporcionan enseñanzas o sugerencias que guíen a la persona medianamente versada en la materia en el uso de un grupo 2,2-dimetilpropanoico como parte del sustituyente R^1 , y menos aún, a la inclusión de un grupo OH en posición 7; ambas características estructurales de suma importancia para los compuestos aquí reivindicados.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

De manera similar D2 divulga derivados de 11-piperazina-dibenzo[b,f][1,4]oxazepina de Fórmula:



que no comprende un grupo OH en la posición 7, y el grupo alconóico que puede estar presente en la posición 4 del anillo de piperazina no está ramificado. Adicionalmente, dichos compuestos son activos como antihistamínicos y antialérgicos selectivos. Evidencia de su actividad se encuentra en las Tablas 1 y 2, en donde se muestran los resultados de un ensayo en donde se prueba el efecto antihistamínico de los compuestos en la respuesta contráctil inducida por la histamina en íleon aislado de cerdos de guinea, y un segundo ensayo donde se muestra su actividad antialérgica (ver Columnas 8 y 9, Tablas 1 y 2).

A su vez, los compuestos de Fórmula I enseñados en D3, siempre están sustituidos en la posición 7 del grupo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina (R^1 es diferente de H, según la definición R^1 y R^2), y dentro de dichas sustituciones se encuentra el grupo OH; sin embargo, dentro de los ejemplos sólo 4 compuestos incluyen como sustituyente un grupo hidroxilo. De otra parte, ninguno de los compuestos revelados por D3 incluye un grupo 2,2-dimetil-propanoico como sustituyente R^1 en la posición 4, cuando los radicales R^3 y R^4 forman un anillo de piperazina. Por último, dichos compuestos de Fórmula I presentan actividad como pesticidas, útiles para combatir nematodos, insectos y arácnidos en los cultivos (ver página 55, líneas 1-4).

Finalmente, en relación con D4, los compuestos allí divulgados no incluyen siquiera un anillo de piperazina como sustituyente de la posición 11 del núcleo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina, y por lo tanto, no existe una relación siquiera estructural con los compuestos aquí reivindicados.

ii) Ahora bien, considero respetuosamente que el análisis realizado por el Examinador es incorrecto, en tanto que aparentemente está contemplando el mismo invento para derivar la existencia de la sugerencia o razón para llegar al mismo. Esto es conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado realizado podemos citar el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el Examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

El Examinador debe tener en cuenta que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reivindicados en realidad existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. En este caso, la presente invención proporciona dos compuestos novedosos y sus sales farmacéuticamente aceptables útiles como moduladores del sueño, que actúan principalmente como inhibidores selectivos de los receptores H1 y 5-HT2A, particularmente frente a receptores muscarínicos, dopaminérgicos y adrenérgicos (ver Capítulo Descriptivo, páginas 10 a partir de la línea 11, hasta la página 12, línea 12).

En adición a lo anterior, durante el análisis de una solicitud de patente, el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. En el presente caso, el Examinador erróneamente considera motivación suficiente para desarrollar los dos compuestos específicos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles en la modulación del sueño, que en D1-D3 se divulguen compuestos derivados de 11-piperazina-dibenzo[b,f][1,4]oxazepina, que no contemplan como sustituyente del anillo piperazina un grupo 2,2-dimetilpropiónico, y menos aún un grupo OH sustituyendo la posición 7 del anillo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina, y además que enseñan solamente que son útiles como neurolépticos o neuropléjicos, y como antihistamínicos y antialérgicos, y pesticidas, respectivamente, ninguno de los cuales brinda enseñanzas sobre la posible actividad en la modulación del sueño de los compuestos de la presente invención. En cuando a D4, éste sólo enseña compuestos con un núcleo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina en donde no se contempla una sustitución por un grupo piperazina, y por lo tanto, no existe ni siquiera una relación estructural con los compuestos aquí reivindicados.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

De cualquier manera, en el análisis de nivel inventivo no es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica. Por el contrario, es necesario citar referencias del arte previo en donde se encuentren no solo enseñanzas en términos generales, sino que motiven a la persona medianamente versada en la materia. En el presente caso, vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la técnica buscaría información relevante en compuestos neurolépticos o antihistamínicos, o incluso pesticidas, cuando tiene la tarea de producir compuestos moduladores del sueño a través de receptores muscarínicos, dopaminérgicos y adrenérgicos?, ¿qué motivaría al técnico medio en la técnica a buscar enseñanzas por ejemplo, en compuestos con actividad pesticida? No existe motivación alguna que lleve a la persona medianamente versada en la materia a buscar en los documentos D1-D4 con el fin de encontrar compuestos que modulen el sueño, al contrario, encontraría compuestos derivados del núcleo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina que muestran una actividad farmacológica muy diferente y ninguna enseñanza o sugerencia lo habría motivado a usar primero el mismo núcleo, incluir i) un grupo piperazina como sustituyente, ii) un grupo 2,2-dimetilpropanoico como sustituyente del anillo piperazina, y iii) incluir un grupo OH en posición 7 del anillo dibenzo[b,f][1,4]oxazepina.

De las anteriores preguntas y las diferencias estructurales ilustradas, se puede concluir que, la persona medianamente versada en la materia a la luz de lo divulgado en D1-D4, no habría encontrado motivación alguna para sintetizar, los compuestos ácido 2,2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)piperazin-1-il)-dimetilpropionico y ácido 2,2-(4-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)piperazin-1-il)-dimetilpropionico y esperar obtener agentes útiles para la modulación del sueño a través de receptores muscarínicos, dopaminérgicos y adrenérgicos.

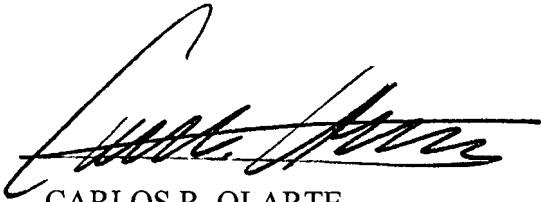
Por último, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), en donde se establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

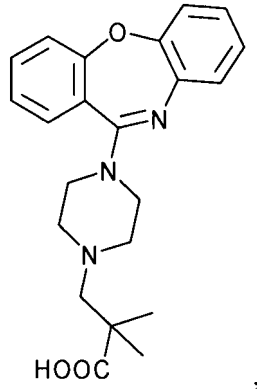
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

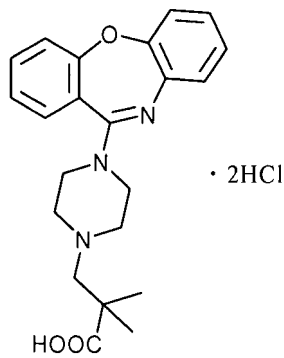
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula:

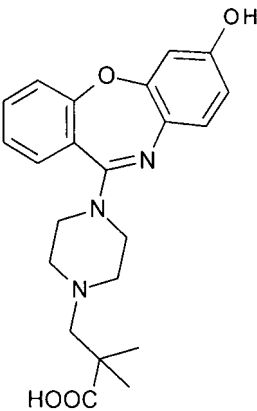


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde la sal es una sal de adición ácida.
3. El compuesto de la Reivindicación 2, donde la sal es una sal clorhídrica.
4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde el compuesto es

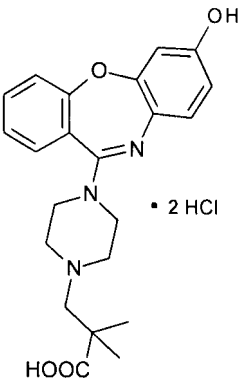


5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 7. El compuesto de la Reivindicación 6, donde la sal es una sal de adición ácida.
- 8. El compuesto de la Reivindicación 6, donde la sal es una sal clorhídrica.
- 9. El compuesto de la Reivindicación 8, donde el compuesto es



- 10. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 9, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
