

Bogotá D.C., 19 de diciembre de 2016

Doctor
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2016/0002775 **Folios:** 23
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2016-12-22 11:11
Tipo aplicación: Documentos independientes

fu

Expediente	NC2016/0002775
Patente	NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 8-CICLOPROPIL-3-[2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]-7,8-DIHIDRO-3H-[1,3]OXAZINO[6,5-G][1,2,3]BENZOTRIAZINA-4,9-DIONA Y UN INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN.
Solicitante	LES LABORATORIES SERVIER
Asunto	COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 expedida en Bogotá, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderada de LES LABORATORIES SERVIER conforme al poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito, me dirijo a su Despacho para adjuntar la siguiente documentación a la solicitud de patente de la referencia:

- Notificación de transmisión de copias de la traducción del informe de examen preliminar internacional sobre la patentabilidad, en francés y su traducción al español. (Formulario PCT/IB/338)
- Informe preliminar internacional sobre la patentabilidad, en francés y su traducción al español (Formulario PCT/IB/373)
- Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional, en inglés y su traducción al español (Formulario PCT/ISA/237)

Atentamente,



Claudette Vernet Hernández
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá.
T.P. No. 57.111 del C.S de la J.



Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DE COPIES
DE LA TRADUCTION DU RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ (CHAPITRE I OU CHAPITRE II
DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS)

(règles 44bis.3.c) et 72.2 du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

20 octobre 2016 (20.10.2016)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

47445+Ach

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale n°

PCT/FR2015/050879

Date du dépôt international (jour/mois/année)

03 avril 2015 (03.04.2015)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER

1. Transmission de la traduction au déposant.



Le Bureau international transmet ci-joint copie de la traduction en langue anglaise du rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre I).



Le Bureau international transmet ci-joint copie de la traduction en langue anglaise du rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre II).

2. Transmission d'une copie de la traduction aux offices désignés ou élus.

Le Bureau international notifie au déposant qu'une copie de cette traduction a été transmise aux offices désignés ou élus suivants qui exigent la traduction en question:

Aucun

Les offices désignés ou élus suivants ayant renoncé à l'exigence selon laquelle la transmission doit être effectuée à cette date recevront une copie de cette traduction du Bureau international seulement à leur demande:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

3. Rappel concernant la traduction dans la ou l'une des langues officielles de l'office ou des offices élus.

Il est rappelé au déposant que, lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, cette traduction doit comporter la traduction de toute annexe du rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre II).

Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé dans le délai applicable (règle 74.1). Voir le volume II du Guide du déposant du PCT pour de plus amples renseignements.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Simin Baharlou

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt09.pct@wipo.int



TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre I du Traité de coopération en matière de brevets)

(règle 44bis du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 47445+Ach	POUR SUITE À DONNER	Voir le point 4 ci-dessous
Demande internationale no. PCT/FR2015/050879	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 Avril 2015 (03.04.2015)	Date de priorité (jour/mois/année) 07 Avril 2014 (07.04.2014)
Classification internationale des brevets (8 ^e édition, sauf indication d'une édition antérieure) Voir les informations pertinentes dans le formulaire PCT/ISA/237		
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

1. Le présent rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre I) est établi par le Bureau international au nom de l'administration chargée de la recherche internationale selon la règle 44bis.1.a).

2. Ce RAPPORT comprend un total de 10 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

Dans les feuilles jointes, toute référence à l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale doit être entendue, à la place, comme une référence au rapport préliminaire international sur la brevetabilité (chapitre I).

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants :

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|
| ☒ | Cadre n° I | Base de l'opinion |
| ☐ | Cadre n° II | Priorité |
| ☐ | Cadre n° III | Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle |
| ☐ | Cadre n° IV | Absence d'unité de l'invention |
| ☒ | Cadre n° V | Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration |
| ☐ | Cadre n° VI | Certains documents cités |
| ☒ | Cadre n° VII | Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale |
| ☒ | Cadre n° VIII | Certaines observations relatives à la demande internationale |

4. Le Bureau international communiquera le présent rapport aux offices désignés conformément aux règles 44bis.3.c) et 93bis.1 mais pas avant l'expiration du délai de 30 mois à compter de la date de priorité (règle 44bis.2), sauf si le déposant a présenté une requête expresse à cet égard en vertu de l'article 23.2).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland no de télécopieur +41 22 338 82 70	Date d'établissement du présent rapport 12 October 2016 (12.10.2016) Fonctionnaire autorisé Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

TRANSLATION

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

Date of mailing (day/month/year) **See form PCT/ISA/210**

Applicant's or agent's file reference

47445+Ach

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/FR2015/050879

International filing date (day/month/year)

03.04.2015

Priority date (day/month/year)

07.04.2014

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

**A61K45/06 A61K31/445 A61K31/5365 A61P25/28 A61K9/00 A61K31/27
A61K31/55**

Applicant

LES LABORATOIRES SERVIER

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/EP

Date of completion of this opinion

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



5

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

6-6

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/FR2015/050879

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

1. Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2005/072345 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; UNIV CALIFORNIA [US]; STAUBLI URSULA [US]; LYN) 11 August 2005 (2005-08-11)
- D2 WO 2009/038752 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; MUELLER RUDOLF [US]; STREET LESLIE J [US]; RAC) 26 March 2009 (2009-03-26)
- D3 WO 2008/085506 A1 (CORTEX PHARMA INC [US]; SERVIER LAB [FR]; CORDI ALEXIS [FR]; ROGERS GA) 17 July 2008 (2008-07-17)
- D4 SIMON J. A. GROVE ET AL: "Positive Allosteric Modulators of the [alpha]-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 20, 28 October 2010 (2010-10-28), pages 7271-7279, XP055141406, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm1000419



7 7

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/FR2015/050879Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

2. The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(3) since the subject matter of claim 1 does not involve an inventive step.

D1-D2, which are considered to be the prior art closest to the subject matter of claim 1, disclose an association between a modulator of the AMPA receptors and an acetylcholinesterase inhibitor in order to treat Alzheimer's. According to D1, acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil, rivastigmine or galantamine significantly increase the effect of these modulators of the AMPA receptors. D1: claims, examples, drawings, paragraphs 17-19, paragraph 48, paragraphs 63-70, paragraph 72, and paragraph 91. D2: page 5, line 20 - page 6, line 10 and claim 27.

The subject matter of claim 1 differs from these documents in that the association comprises 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione as a modulator of the AMPA receptors.

In an episodic memory model that allows the effects of products in Alzheimer's to be evaluated, the in-series contextual discrimination test, the administration of 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione in association with donepezil potentialized the effect obtained with the compounds alone (example A, figures 1-3). In example C, the association of the compound having the formula I with rivastigmine lead to a synergetic effect on the amplitudes of the excitatory postsynaptic

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

potentials (EPSP) induced by electric stimulation in mice.

These effects do not appear to be greater/different than the effects described in D1-D2, and thus the problem addressed by the present invention can be considered at most that of providing/making a new association of a modulator of the AMPA receptors with an acetylcholinesterase inhibitor (search for an alternative).

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered to involve an inventive step, for the following reasons:

The compound 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione is already known to be a modulator of the AMPA receptors, used in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's (D3: claims; D4: Table 1: Compound 12, page 7274, column 2, paragraph 1).

A person skilled in the art would therefore deem the replacement of the modulators of the AMPA receptors with 8-cyclopropyl-3-[2-(3-fluorophenyl)ethyl]-7,8-dihydro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazine-4,9-dione in the associations of D1-D2 to be a routine solution for solving the problem addressed.

The combination of documents D1-D2 and D3-D4 thus makes the features of claim 1 obvious.



9 2

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement*Additional observations*

Even if it were considered that the subject matter of claim 1 *cannot* be deduced from the cited prior art, an inventive step could not be acknowledged. Indeed, only associations containing donepezil and rivastigmine were the subject of a test. No effect was demonstrated with galantamine or other acetylcholinesterase inhibitors. Moreover, it has not been demonstrated that the association allows the treatment of cognitive disorders that are associated with cerebral aging and with neurodegenerative diseases and are *not linked to an episodic memory problem* (cf. claims 7-15).

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject matter of the corresponding independent claims 6, 7, 10 and 13, which is not therefore considered to be inventive (PCT Article 33(3)).

Dependent claims 2-5, 8-9, 11-12 and 14-15 do not contain any features which, in combination with the features of any of the claims to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step; see D1-D2 and D3-D4 (PCT Article 33(3)).

3. Claims 13-15

Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the patentability of claims to the therapeutic use of a compound; it may, however, allow claims to a product, in particular substances or compositions intended for a

10

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

first medical treatment or any subsequent medical
treatment.



11

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

4. The description should cite D1-D4 and indicate the relevant prior art disclosed therein (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/FR2015/050879

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

5. The application fails to comply with the requirements of PCT Article 6 since claim 1 is unclear. No example of a salt is given in the application. D3 mentions the compound in the form of an ammonium salt (cf. claim 1 and page 8, line 31 to page 9, line 5). However, it is unclear what the salts thereof for addition to a base could be since the compound (I) itself appears to be a base. This applies, *mutatis mutandis*, to the subject matter of claim 6.

6. Claim 2 is unclear (PCT Article 6). The fact that the compound (I) is used in the form of a base does not characterize the *association* claimed (product claim). This applies in the same way to claim 4.

7. According to claim 4, donepezil can be used in the form of a hydrochloride. However, claim 3, on which claim 4 is dependent, does not mention *salts* of donepezil (PCT Article 6).

8. Claim 5 is unclear (PCT Article 6). The feature "is administered at the daily dose, which is between 1 and 200 mg in terms of base equivalent..." does not characterize the *association* claimed (product claim), but rather a non-defined therapeutic use of the association.

9. Claims 8 and 9 are aimed at a pharmaceutical composition according to claim 7 instead of a *composition for a use according to claim 7* (PCT Article 6).

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT/FR2015/050879

13

De la OFICINA INTERNACIONAL

Destinatario:

Recibido
22 Enero 2016

LES LABORATOIRES SERVIER
35 rue de Verdun
F-92284 Suresnes
FRANCIA

PCT NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE COPIAS DE LA TRADUCCIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD (CAPÍTULO I O CAPÍTULO II DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES) (reglas 44bis.3.c) y 72.2 del PCT)

Fecha de expedición (día/mes/año) 20 Octubre 2016 (20.10.2016)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del expediente del solicitante o del agente 47445+Ach	
Solicitud internacional nº PCT/FR2015/050879	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 Abril 2015 (03.04.2015)
Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER	

1. Transmisión de la traducción al solicitante

- ☒ La Oficina internacional transmite adjunta copia de la traducción en inglés del Informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo I)
- ☐ La Oficina internacional transmite adjunta copia de la traducción en inglés del informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo II)

2. Transmisión de una copia de la traducción a las oficinas designadas o elegidas

La Oficina internacional notifica al solicitante que se ha transmitido una copia de esta traducción a las oficinas designadas o elegidas siguientes que exigen la traducción en cuestión:

Ninguna

Las oficinas designadas o elegidas siguientes que hayan renunciado al requisito según el cual la transmisión debe ser efectuada en esta fecha recibirán una copia de esta traducción de la Oficina internacional solo a petición propia:

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EA, EC, EE, EG, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OA, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

3. Recordatorio relativo a la traducción a uno o a unos del de(los) idioma(s) oficial(es) de la oficina o de las oficinas elegida(s)

Se recuerda al solicitante que cuando deba ser remitida a una oficina elegida una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener la traducción de cualquier anejo del informe preliminar internacional sobre la patentabilidad (Capítulo II).

Es responsabilidad del solicitante establecer la traducción en cuestión y remitirla directamente a cada oficina elegida interesada en el plazo aplicable (Regla 74.1). Véase el volumen II de la *Guía del solicitante PCT* para mayor información.

Oficina Internacional de la WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Telefax No. +41 22 338 82 70	Funcionario autorizado Simin Baharlou Correo e-: pt09@wipo.int
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD

(capítulo I del Tratado de cooperación en materia de patentes)

(regla 44bis del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente 47445+Ach	PARA CONTINUAR TRAMITACIÓN Véase el punto 4 más abajo	
Solicitud internacional nº PCT/FR2015/050879	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 Abril 2015 (03.04.2015)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07 Abril 2014 (07.04.2014)
Clasificación internacional de patentes (8ª edición a menos que se indique una edición anterior) Véanse las informaciones pertinentes en la formulario PCT/ISA/237		
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

1.	El presente informe preliminar internacional (capítulo I) es emitido por la Oficina internacional en nombre de la administración encargada de la búsqueda internacional según la regla 44bis.1a).																								
2.	Este INFORME comprende un total de 10 hojas, incluida la presente hoja de portada. En las hojas adjuntas, cualquier referencia a la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional debe entenderse, en su lugar, como una referencia al informe preliminar internacional sobre la patentabilidad (capítulo I).																								
3.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 25%;">Recuadro I</td> <td>Base de la opinión</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Recuadro II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Recuadro III</td> <td>Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Recuadro IV</td> <td>Ausencia de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Recuadro V</td> <td>Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Recuadro VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Recuadro VII</td> <td>Ciertas irregularidades reveladas en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Recuadro VIII</td> <td>Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional</td> </tr> </table>	☒	Recuadro I	Base de la opinión	☐	Recuadro II	Prioridad	☐	Recuadro III	Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial	☐	Recuadro IV	Ausencia de unidad de invención	☒	Recuadro V	Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración	☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados	☒	Recuadro VII	Ciertas irregularidades reveladas en la solicitud internacional	☒	Recuadro VIII	Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional
☒	Recuadro I	Base de la opinión																							
☐	Recuadro II	Prioridad																							
☐	Recuadro III	Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial																							
☐	Recuadro IV	Ausencia de unidad de invención																							
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración																							
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados																							
☒	Recuadro VII	Ciertas irregularidades reveladas en la solicitud internacional																							
☒	Recuadro VIII	Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional																							
4.	La Oficina internacional comunicará el presente informe a las oficinas designadas conforme a las reglas 44bis.3.c) y 93bis.1, pero no antes de que expire el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (regla 44bis.2), salvo si el solicitante ha presentado una petición expresa a este respecto en virtud del artículo 23.2).																								

Oficina Internacional de la OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Telefax No. +41 22 338 82 70	Fecha de expedición de este informe 12 Enero 2016 (12.01.2016) Funcionario autorizado Simin Baharlou Correo-e: pt09.pct@wipo.int
---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

TRADUCCIÓN

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

A:

Fecha de expedición
(día/mes/año)

véase form PCT/ISA/210

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario
47445+Ach

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN
Véase párrafo 2 inferior

Solicitud internacional nº
PCT/FR2015/050879

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
03.04.2015

Fecha de prioridad (día/mes/año)
07.04.2014

Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP

A61K45/06 A61K31/445 A61K31/5365 A61P25/28 A61K9/00 A61K31/27 A61K31/55

Solicitante

LES LABORATOIRES SERVIER

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|
| ☒ | Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según la Regla 43bis.1(a)(i) sobre la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se realiza una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar ("IPEA"), excepto que esto no es aplicable cuando el solicitante elige una Autoridad distinta a la IPEA, y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es considerada, como se indica más arriba, como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de tres meses desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, véase el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la ISA/EP

Nº de Fax

Fecha de
conclusión de este
informe

Funcionario autorizado

Teléfono Nº

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°
PCT/FR2015/050879

16

Recuadro N° I. Base de la opinión

1. Con relación al **idioma**, esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que se depositó
 - ☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43**bis**.1(a)).
3. ☐ En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:
 - a. ☐ Que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - ☐ en papel o en formato de archivo de imagen.
 - b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13ter.1a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - c. ☐ Presentada con posterioridad a la fecha de presentación a los fines de la búsqueda internacional exclusivamente.
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1.a)).
 - ☐ en papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1.b) e instrucciones Administrativas, sección 713).
- ☐ junto con la solicitud internacional en formato electrónico
- ☐ posteriormente a esta Autoridad para los fines de la búsqueda
4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°
PCT/FR2015/050879

Recuadro N° V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-15	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-15	NO
Aplicabilidad industrial	Reivindicaciones	1-15	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 WO 2005/072345 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; UNIV CALIFORNIA [US]; STAUBLI URSULA [US]; LYN) 11 Agosto 2005 (11-08-2005)
- D2 WO 2009/038752 A2 (CORTEX PHARMA INC [US]; MUELLER RUDOLF [US]; STREET LESLIE J [US]; RAC) 26 Marzo 2009 (26-03-2009)
- D3 WO 2008/085506 A1 (CORTEX PHARMA INC [US]; SERVIER LAB [FR]; CORDI ALEXIS [FR]; ROGERS GA) 17 Julio 2008 (17-07-2008)
- D4 SIMON J. A. GROVE ET AL: "Positive Allosteric Modulators of the [alpha]-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 20, 28 Octubre (28-10-2010), páginas 7271-7279, XP055141406, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jml000419

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°
PCT/FR2015/050879

18

Recuadro N° V. Declaración motivada según la Regla 43*bis*.1(a)(i) sobre la novedad, actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

2. La presente solicitud no cumple los requisitos del Artículo 33(3) del PCT debido a que la materia objeto de la reivindicación 1 no implica actividad inventiva.

D1-D2, que se consideran la técnica anterior más cercana a la materia objeto de la reivindicación 1, describe una asociación entre un modulador de los receptores AMPA y un inhibidor de la acetilcolinesterasa para tratar el Alzheimer. Según D1, los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezil, rivastigmina o galantamina aumentan significativamente el efecto de estos moduladores de los receptores AMPA. D1: reivindicaciones, ejemplos, dibujos, párrafos 17-19, párrafo 48, párrafos 63-70, párrafo 72, y párrafo 91. D2: página 5, línea 20 - página 6, línea 10 y reivindicación 27.

La materia objeto de la reivindicación 1 difiere de estos documentos en que la asociación comprende 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7, 8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6, 5-q] [1,2,3]benzotriazin-4,9-diona como un modulador de los receptores AMPA.

En un modelo de memoria episódica que permite evaluar los efectos de productos en el Alzheimer, el ensayo de discriminación contextual en serie, la administración de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H- [1,3]oxazino[6,5-g] [1,2,3]benzotriazin-4,9-diona en asociación con donepezil potencia el efecto obtenido con los compuestos solos (ejemplo A, figuras 1- 3). En el ejemplo C, la asociación del compuesto que tiene la fórmula I con rivastigmina conduce a un efecto sinérgico en las amplitudes de los potenciales excitatorios postsinápticos (EPSP) inducidos mediante estimulación eléctrica en ratones.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional nº
PCT/FR2015/050879

19

Recuadro Nº V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Estos efectos no parecen ser mayores/diferentes de los efectos descritos en D1-D2, y así el problema planteado por la presente invención se puede considerar como mucho el de proporcionar / obtener una nueva asociación de un modulador de los receptores AMPA con un inhibidor de acetilcolinesterasa (buscar una alternativa).

La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud no se puede considerar que implica actividad inventiva, por las razones siguientes:

El compuesto 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona ya se conoce que es un modulador de los receptores AMPA, usados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (D3: reivindicaciones; D4: Tabla 1: Compuesto 12, página 7274, columna 2, párrafo 1).

Un experto en la materia consideraría por lo tanto la sustitución de los moduladores de los receptores AMPA por 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona en las asociaciones de D1-D2 como una solución de rutina para resolver el problema planteado.

La combinación de los documentos D1-D2 y D3-D4 hace que las características de la reivindicación 1 sean obvias.

Este correo electrónico de ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL es únicamente para el uso de la(s) persona(s) a quien(es) está dirigido, y podría contener información confidencial y privilegiada. Si este mensaje no está dirigido a Ud., por favor contacte al remitente por correo electrónico y destruya todas las copias del mensaje original.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°
PCT/FR2015/050879

20

Recuadro N° V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Observaciones adicionales

Incluso si se considerase que la materia objeto de la reivindicación 1 no se puede deducir de la técnica anterior citada, no se podría reconocer una actividad inventiva. De hecho, solo las asociaciones que contienen donepezil y rivastigmina eran el objeto de un ensayo. No se ha demostrado efecto con galantamina u otros inhibidores de la acetilcolinesterasa. Además, no se ha demostrado que la asociación permite el tratamiento de trastornos cognitivos que están asociados con el envejecimiento cerebral y con enfermedades neurodegenerativas y no están asociadas con un problema de memoria episódica (cf. reivindicaciones 7-15).

El mismo razonamiento aplica, mutatis mutandis, a la material objeto de las reivindicaciones independientes correspondientes 6, 7, 10 y 13, que no se considera por lo tanto inventiva (Artículo 33(3) del PCT).

Las reivindicaciones dependientes 2-5, 8-9, 11-12 y 14-15 no contienen características que, en combinación con las características de cualquiera de las reivindicaciones a las que se refieren, cumplan los requisitos del PCT con respecto a la etapa inventiva; véase D1-D2 y D3-D4 (Artículo 33(3) del PCT).

3. *Reivindicaciones 13-15*

La patentabilidad puede depender de la redacción de las reivindicaciones.

La EPO, por ejemplo, no reconoce la patentabilidad de las reivindicaciones de uso terapéutico de un compuesto; si puede, sin embargo, permitir reivindicaciones a un producto, en particular sustancias o

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional nº
PCT/FR2015/050879

Recuadro Nº V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

composiciones para un primer tratamiento médico o cualquier tratamiento médico subsiguiente.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional n°
PCT/FR2015/050879

22

Recuadro N° VII. Defectos en la solicitud internacional

Se señalan los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional:

4. La descripción debería citar D1-D4 e indicar la técnica anterior relevante descrita en ella (Regla 5.1(a) (ii) del PCT)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/FR2015/050879

23

Recuadro Nº VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

5. La solicitud no cumple los requisitos del Artículo 6 del PCT ya que la reivindicación 1 no es clara. No se da ejemplo de una sal en la solicitud. D3 menciona el compuesto en forma de una sal de amonio (cf. reivindicación 1 y página 8, línea 31 a página 9, línea 5). Sin embargo, no está claro que pudieran ser las sales de los mismos por adición a una base ya que el compuesto (I) por sí mismo parece ser una base. Esto aplica, *mutatis mutandis*, a la material objeto de la reivindicación 6.

6. La reivindicación 2 no es clara (Artículo 6 del PCT). El hecho de que el compuesto (I) se usa en forma de una base no caracteriza la asociación reivindicada (reivindicación de producto). Esto aplica de la misma manera a la reivindicación 4.

7. Según la reivindicación 4, el donepezil se puede usar en forma de un hidrocloreuro. Sin embargo, la reivindicación 3, de la que depende la reivindicación 4, no menciona sales de donepezil (Artículo 6 del PCT).

8. La reivindicación 5 no es clara (Artículo 6 del PCT). La característica "se administra a la dosis diaria, que está entre 1 y 200 200 mg en términos de equivalente base..." no caracteriza la asociación reivindicada (reivindicación de producto), sino un uso terapéutico no definido de la asociación.

9. Las reivindicaciones 8 y 9 se dirige na una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en vez de una composición para un uso según la reivindicación 7 (Artículo 6 del PCT).