

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-024164- -00008-0000

Fecha: 2015-03-04 16:41:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **14.024.164**
Asunto : Solicitud de patente para: **"SOLVATOS CRISTALINOS DE
HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-
ISOQUINOLIN-1-ONA"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 05 de Febrero de 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **14960** notificado por fijación en lista el 09 de Diciembre de 2014.

2. Mediante oficio No. **14960** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 14 en vista de los documentos D1: WO2008077550 y D2: WO2007012421, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 4 a 14 en vista de los documentos D1: WO2008077550, D2: WO2007012421 y D3: Artículo: Crystalline polymorphism of organic compounds.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera que el hidrato cristalino se encuentra caracterizado apropiadamente con por lo menos la especificación de 10 picos característicos en el DRXP. En este sentido, es claro que el polimorfo se encuentra clara y adecuadamente caracterizado según sus características técnicas esenciales.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2. Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

A este respecto, amablemente manifestamos nuestro desacuerdo con respecto a las objeciones de claridad hacia las reivindicaciones de la presente invención.

En primer lugar, respetuosamente ponemos de presente que con respecto a la objeción mediante la cual el señor Examinador señala que el pliego reivindicatorio no especifica “un ingrediente activo adicional”, “agente antidiabético”, “ingredientes activo hipoglucémicos”, “agentes antihipertensivos”, “bloqueantes de los receptores beta”, “bloqueantes de los canales de calcio”, “inhibidores de la renina-angiotensina”, “inhibidores de la ACE”, entre otros, para una persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de la lectura de la memoria descriptiva, es claro a qué compuestos se refiere el pliego reivindicatorio. De manera que no es necesaria la especificación de estos compuestos en la presente invención.

Por otro lado, es importante señalar que el INSTRUCTIVO DE EXÁMENES DE SOLICITUD DE PATENTES DE INVENCION Y MODELOS DE UTILIDAD, establece lo siguiente:

“La invención se considerará suficientemente respaldada por su divulgación cuando ésta le indique a la persona versada en la materia, la mejor manera de llevar a efecto la invención que conozca el inventor a la fecha de la presentación de la solicitud, sin que para ello deba recurrir a experimentación indebida.”

En vista de lo anterior, a partir de la lectura de la descripción de la presente invención, una persona del oficio versada en la técnica entendería y sería capaz de reproducir la invención, ya que la materia objeto de protección, es decir, las reivindicaciones 8 a 14 se encuentran debidamente y enteramente soportadas en la descripción. Adicionalmente, la memoria descriptiva proporciona la información adicional que necesita un técnico experto en la materia para entender la invención.

En este sentido, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

3.3 El concepto de claridad de la descripción y de las reivindicaciones

El concepto de claridad está consagrado en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486:

“Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla”.

“Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”.

De la cuidadosa lectura de estos artículos de la Decisión 486 se puede concluir que el cumplimiento del requisito de claridad, tanto de la descripción como de las

reivindicaciones, está dirigido a que el Examinador esté en capacidad de comprender la invención y poder llevarla a cabo. Lo anterior, con el fin de que el Examinador pueda determinar el alcance del derecho solicitado, pueda determinar si la materia solicitada está incursa en una excepción de patentabilidad y finalmente, **pueda efectuar sobre la solicitud de patente la correspondiente búsqueda de anterioridades.**

En este sentido, el INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD ha señalado lo siguiente, refiriéndose a las reivindicaciones:

“El examinador debe saber que las reivindicaciones deben ser claras y concisas y deben estar enteramente sustentadas por la descripción.”

“La búsqueda debe hacerse sobre la base de la invención definida por las reivindicaciones y soportada por la descripción y dibujos, si es el caso, ya que las reivindicaciones son las que determinan el alcance de protección”.

Por lo tanto, es claro que la revisión con respecto al cumplimiento del requisito de claridad, tanto de la descripción como de las reivindicaciones, es un paso previo a la búsqueda de anterioridades y al estudio de fondo de la solicitud. De tal manera que, teniendo en cuenta que el Examinador ha efectuado la búsqueda de anterioridades cercanas a la presente invención, está reconociendo que el alcance de la materia acá reivindicada se encuentra definida de forma clara y concisa, toda vez que solamente si resulta posible comprender la invención y el alcance de la misma frente a lo ya descrito en el estado de la técnica, se puede realizar un estudio de fondo de la solicitud.

Adicionalmente, solamente si resulta posible para el Examinador comprender la invención y la forma como la misma puede ser llevada a cabo, el Examinador podrá determinar si la invención cae dentro de alguna de las excepciones de patentabilidad o si haciendo parte de la materia patentable no es posible otorgarle este privilegio por ausencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.4 Argumentos a favor de la falta de Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

A este respecto amablemente señalamos las diferencias entre los compuestos de la presente invención y los compuestos del arte previo:

i. Forma amorfa vs. forma cristalina de la invención.

En la parte introductoria de la presente solicitud se afirma expresamente que el compuesto hidrocloreto 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona en todas las divulgaciones del arte previo D1 y D2 se ha obtenido por liofilización. Así, de hecho, sólo una forma amorfa de hidrocloreto 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona se puede obtener, pero no una forma cristalina.

Esto se muestra claramente en las partes experimentales de D1 y D2 y también en la presente solicitud. Además, la presente solicitud muestra que el compuesto preparado por liofilización de acuerdo con el arte previo a través del patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 12 es de hecho una forma amorfa. Por lo tanto, evidencia directa también es dada por la diferencia de la forma amorfa por **el patrón de difracción de rayos X en polvo** en la Figura 12 del arte previo, a la **forma cristalina** de la invención como se muestra en la **Figura 1**.

Además, el dihidrato reivindicado se caracteriza por su **sorción de vapor de agua DVS** e isothermas de desorción como se muestra en la Figura 13 y una comparación directa con el **DVS** de la forma amorfa se muestra en la Figura 14, lo cual es posible y muestra claramente de manera experimental las diferencias entre los compuestos del arte previo y el dihidrato cristalino reivindicado.

El dihidrato se caracteriza también en la solicitud, por su diagrama de TGA como se muestra en la Figura 2. En el calentamiento del dihidrato en un ambiente seco, una pérdida de peso significativa comienza ya a temperatura ligeramente elevada y termina alrededor de 110°C. En este ejemplo, el diagrama muestra una pérdida de peso de 0.57 mg de agua correspondiente a 10.8% en masa de agua, lo que significa que esta muestra perdió alrededor de 1.9 moles de agua por mol de compuesto (I) con el calentamiento.

El dihidrato también se caracterizó por sus parámetros cristalinos, que han sido determinados por el análisis de la estructura cristalina simple (página 7 de la solicitud de patente).

Se encontró que el dihidrato cristaliza en el grupo espacial P-1, Z=2 con una molécula (I) y dos moléculas de agua en la unidad asimétrica.

Los datos medidos de la celda unitaria se dan en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de la celda unitaria del dihidrato del compuesto (I) a temperatura ambiente

Fase	Dihidrato
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1 ; Z=2
Fórmula de adición	C ₁₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
Dimensiones de la celda	a = 6,904 Å b = 9,907 Å c = 12,256 Å α = 107,60° β = 96,70° γ = 102,73°
Volumen de la celda V (1)	764 Å ³
Densidad ρ (1)	1,377 Mg/m ³

(1) calculado

Las moléculas cristalinas de agua se encuentran en canales paralelos al eje cristalográfico y las moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con el anión cloruro, así como al catión molecular.

De hecho, el documento D3 NO hace mención en absoluto del hidrocloruro 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona o de cualquier forma cristalina del mismo, ni si este compuesto particular "puede" existir como un hidrato, y mucho menos como el dihidrato reivindicado o cualquier forma cristalina del mismo.

Como ya se ha mencionado: una prueba de las diferencias en las características físicas y estructurales de la forma amorfa conocida proporcionada en el arte previo citado y los dihidratos cristalinos de la invención ya se proporcionan en la presente solicitud por los datos comparativos de la difracción de rayos X en polvo comparativa (xrdp) y el patrón de difracción (Dihidrato ver la Figura 1, forma amorfa ver la Figura 12), y por sorción de vapor de agua DVS (Figs. 13 y 14).

De hecho, un hidrato del compuesto tal como el correspondiente al de la presente solicitud no se encuentra descrito en las referencias citadas D1, D2 y D3. Además, atentamente señalamos que las presentes reivindicaciones no están dirigidas a cualquier forma de hidratos, sino sólo a hidratos cristalinos, más específicamente un dihidrato cristalino del compuesto actualmente reivindicado.

Así, en vista de lo anterior es claro que ninguna de las referencias citadas D1, D2 y D3 implican razonablemente la existencia de los hidratos y/o más formas cristalinas especiales del compuesto de la presente invención, y mucho menos el dihidrato actualmente reivindicado.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es nuevo sobre la divulgación de los documentos citados D1 a D3.

3.5 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa

invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El documento D1 es considerado como el documento del estado de la técnica anterior más cercano a la invención. De esta forma, el documento D1 da a conocer hidrocloreuro 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona (compuesto (I)). Sin embargo, es importante resaltar que D1 no revela ningún hidrato de hidrocloreuro 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona, especialmente no divulga un dihidrato, por no hablar de una forma cristalina de la misma, como ya se ha mencionado anteriormente.

El objeto de la presente invención no es sólo proporcionar nuevas formas sólidas cristalinas del compuesto de fórmula (I), sino proporcionar formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) que tienen propiedades favorables y mejoradas, por ejemplo, con respecto a la estabilidad e higroscopicidad.

Con base en los resultados de los experimentos que se muestran en la presente solicitud, el dihidrato es estable por debajo de 90°C y por lo tanto, también a temperatura ambiente. En comparación con otros polimorfos anhidros descritos, el dihidrato es particularmente adecuado cuando se desea una alta estabilidad. Es el único que se puede almacenar a humedades relativas entre 20 y 95% en diferentes ambientes por debajo de los 90°C, que son las condiciones de almacenamiento habituales, sin el riesgo de transformación en otra fase cristalina descrita. Incluso si se expone a un ambiente muy seco, una posible pérdida de agua es reversible y el agua que falta es recuperada una vez que el compuesto vuelve a un ambiente que tiene condiciones habituales de humedad. Por lo tanto, el dihidrato es en particular adecuado para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas con estabilidad mejorada.

Además, el material amorfo correspondiente (arte previo) es higroscópico y el contenido de agua varía mucho más fuerte con la humedad relativa en comparación con el dihidrato. Esta absorción de agua y la variabilidad en el contenido de agua hace que la dosificación precisa durante la fabricación del medicamento sea difícil. En contraste, se ha demostrado que el dihidrato es estable durante más de dos años en condiciones de almacenamiento habituales (sin descomposición detectable a 25°C/65% de humedad relativa). En consecuencia, el dihidrato cristalino, por tanto, es la forma sólida preferida para la fabricación de productos farmacéuticos.

Así las cosas, partiendo de D1, en primer lugar la persona versada en la técnica tiene que elegir un hidrato como solvato que da una forma sólida del compuesto (I). En un siguiente paso, más específicamente el dihidrato en forma cristalina tiene que ser elegido. En D1 no hay ningún indicio o sugerencia para tomar estas decisiones, tampoco se encuentra sugerencia en D2 o D3. De esta forma, es claro que no se puede predecir la existencia de nuevos solvatos sólidos en general, en particular hidratos, y mucho menos como dihidrato, tampoco de un compuesto químico conocido. Además, la existencia de cualquier fase cristalina no se puede prever.

Por otra parte, tampoco se pueden prever las condiciones en que puede tener lugar la cristalización para dar una forma específica y las características y propiedades de cualquier polimorfo obtenido.

Una vez más, el documento D3 no hace ninguna mención en absoluto de hidrocloreto 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona, ni si este compuesto particular

"puede" existir como un hidrato, y mucho menos un dihidrato o cualquier forma cristalina de los mismos.

Además, los hidratos, especialmente el dihidrato reivindicado, en su forma cristalina especial muestra evidentemente propiedades sorprendentemente mejoradas como se describe en la solicitud, tales como la mejora de la estabilidad y la higroscopicidad/absorción de agua (por ejemplo, Fig. 13 y Fig. 14) sobre la forma amorfa conocida y también sobre las formas anhidras de compuesto (I).

Por lo tanto, en la presente solicitud también se proporcionan pruebas de las propiedades mejoradas en vista del arte previo.

Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud también es inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador.

Adicionalmente, también composiciones de un compuesto nuevo e inventivo con otros ingredientes activos conocidos, por ejemplo con Amlodipino son *per se* nuevos e inventivos. Sin embargo, algunos datos sobre el contenido y la dosificación de un polimorfo de la invención en una composición farmacéutica se proporcionan en la descripción.

De los argumentos arriba presentados se puede identificar claramente un indicio de presencia de nivel inventivo de acuerdo con el numeral 2.13.5.3.1 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su despacho:

- Efecto técnico sorprendente/mejorado, ya que se demuestra la mejora sorprendente de las propiedades de estabilidad e higroscopicidad con respecto a las propiedades del dihidrato reivindicado.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1, D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.6 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 no resultan anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, el documento D3, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 14960, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones

Señor Director,

Luz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-077-9
SGD\SGD\ID-278627\WPCL0751
No. M-2015-278627\SGD

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato cristalino de hidrocloreto 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona que tiene la fórmula en el que el hidrato contiene 1.85 a 2.2 moléculas de agua por molécula, en donde dicho hidrato cristalino tiene reflejos en un difractograma de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a 8.1, 15.8, 16.5, 17.7, 19.6, 20.8, 22.2, 25.0, 26.6 y 30.5 grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ .
2. El hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrato contiene 2.0 moléculas de agua por molécula.
3. El hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrato contiene 10.5-12.5% (w/w) de agua.
4. Un hidrato cristalino de hidrocloreto de 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona que tiene la fórmula que tiene un reflejo en un difractograma de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a 7.7 ± 0.2 grados 2θ .
5. El hidrato de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene reflejos en un difractograma de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a 7.7, 15.2 y 16.8 grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ .
6. El hidrato de acuerdo con la reivindicación 4, que tienen reflejos en un difractograma de rayos X de polvo que utiliza radiación $\text{CuK}\alpha_1$ a 7.7, 15.2, 16.8, 22.4, 25.0 y 26.6 grados $2\theta \pm 0.2$ grados 2θ .
7. Una composición farmacéutica que comprende el hidrato de hidrocloreto 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona de acuerdo con la reivindicación 1.
8. Un método para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, de la hipertensión pulmonar, de la hipertensión ocular, de la retinopatía, del glaucoma, del trastorno circulatorio periférico, de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAP), de la enfermedad coronaria, de la angina de pecho, de la hipertrofia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca, de la

enfermedad isquémica, del daño de los órganos diana, de la fibrosis pulmonar, de la fibrosis hepática, de la insuficiencia hepática, de la nefropatía, de la insuficiencia renal, de la fibrosis renal, de la glomeruloesclerosis renal, de la hipertrofia de órganos, del asma, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, de los trastornos trombóticos, del derrame cerebral, del vasoespasma cerebral, de la isquemia cerebral, del dolor, de la degeneración neuronal, de la lesión de la médula espinal, de la enfermedad de alzhéimer, del nacimiento prematuro, de la disfunción eréctil, de las disfunciones endocrinas, de la arteriosclerosis, de la hipertrofia prostática, de la diabetes y de las complicaciones de la diabetes, del síndrome metabólico, de la reestenosis del vaso sanguíneo, de la aterosclerosis, de la inflamación, de las enfermedades autoinmunes, de la osteopatía, de la infección del tracto digestivo con bacterias, de la sepsis o del desarrollo y progresión del cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar, a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.

9. Un método para el tratamiento o la prevención de la nefropatía en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.
10. El método de acuerdo a la reivindicación 9, en donde la nefropatía es una nefropatía diabética.
11. Una composición farmacéutica sólida que comprende hidrato de hidrocloreuro 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables.
12. Un método para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, de la hipertensión pulmonar, de la hipertensión ocular, de la retinopatía, del glaucoma, del trastorno circulatorio periférico, de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), de la enfermedad coronaria, de la angina de pecho, de la hipertrofia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca, de la

enfermedad isquémica, del daño de los órganos diana, de la fibrosis pulmonar, de la fibrosis hepática, de la insuficiencia hepática, de la nefropatía, de la insuficiencia renal, de la fibrosis renal, de la glomeruloesclerosis renal, de la hipertrofia de órganos, del asma, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, de los trastornos trombóticos, del derrame cerebral, del vasoespasma cerebral, de la isquemia cerebral, del dolor, de la degeneración neuronal, de la lesión de la médula espinal, de la enfermedad de alzhéimer, del nacimiento prematuro, de la disfunción eréctil, de las disfunciones endocrinas, de la arteriosclerosis, de la hipertrofia prostática, de la diabetes y de las complicaciones de la diabetes, del síndrome metabólico, de la reestenosis del vaso sanguíneo, de la aterosclerosis, de la inflamación, de las enfermedades autoinmunes, de la osteopatía, de la infección del tracto digestivo con bacterias, de la sepsis o del desarrollo y progresión del cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar, a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11.

13.Un método para el tratamiento o la prevención de la nefropatía en un paciente con la necesidad del mismo que comprende administrar, a dicho paciente, una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11.

14.El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la nefropatía es nefropatía diabética.

15.La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además al menos un ingrediente activo adicional.

16. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 15, que comprende un ingrediente activo adicional, uno o más agentes antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos o agentes antihipertensivos.

A

16

- 17.**La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación **15**, que comprende un ingrediente activo adicional, uno o más bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los canales de calcio o los inhibidores de la renina-angiotensina.
- 18.**La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación **17**, que comprende un ingrediente activo verapamilo, galopamil, fendilin, diltiazem, nitrendipina, felodipin, amlodipino, nifedipina, lercanidipin, nimodipino, nicardipin, lacidipin, isradipin, nisoldipin, nilvadipin o manidipin adicional.
- 19.**La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación **18**, que comprende un ingrediente amlodipino adicional.
- 20.**La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación **15**, que comprende un ingrediente activo adicional, uno o más inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA).
- 21.**La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación **20**, que comprende un ingrediente activo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril o zofenopril adicional.