

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

Señor(a)
CARDIX THERAPEUTICS LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/031505

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de mayo de 2018.

PRIORIDADES: US 62/503,902 09 de mayo de 2017

US 62/652,812 04 de abril de 2018

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 28 de mayo de 2020, bajo el número NC2020/0006570, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del radicado N° NC2020/0006570 del 28 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una terapia farmacológica efectiva para el tratamiento de la bradicardia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos y composiciones farmacéuticas útiles para tratar bradicardia y enfermedades cardiovasculares asociadas.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 17 a 20 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que aunque tiene preámbulo una composición farmacéutica, se está caracterizando únicamente por su uso para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable al individuo que lo necesite en una cantidad terapéuticamente efectiva.



Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Se advierte que los fragmentos “inhibidor de fosfodiesterasa o..”, “bloqueador del canal de calcio”, “agonista del receptor H1 de histamina..”, y “agonista del receptor adrenérgico $\beta 2$ ” corresponden a un género funcional y no especifican qué tipo de componentes específicos están comprendidos en la composición, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ya que mencionan un excipiente farmacéuticamente aceptable, lo cual no se considera una característica esencial porque no se define mediante sus condiciones técnicas esenciales (proporciones, cantidades). Se sugiere aclaración sobre los componentes de la composición que se desea proteger.
- Las siguientes frases “están enriquecidas con deuterio” (reiv. 3) y “está formulada como una forma de dosificación de liberación modificada..” (reiv. 16), representan un resultado a alcanzar o sugieren un resultado a alcanzar y no definen al producto, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- La reivindicación 3 presenta como características técnicas esenciales de la invención ventajas técnicas “*incrementan el tiempo de vida farmacocinético y reducen los efectos secundarios*”, las cuales no se aceptan como características técnicas ya que no definen específicamente la estructura de la invención. Las reivindicaciones deben caracterizar un producto por su forma o constitución y las partes que lo componen, y el procedimiento por la secuencia de etapas técnicas que inciden sobre una materia que se encaminan a la obtención de una cosa o resultado.
- La siguiente frase “*variante isotópica*”, presente en las reivindicaciones 4 a 7 y 12 es una frase de carácter general que sugiere de forma imprecisa que la protección se extendería a posibles variaciones o modificaciones. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- El capítulo reivindicatorio indica el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo.

4.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- El ejemplo 9 hace referencia erróneamente a la tabla 5 en lugar de la tabla 6.

5. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que la solicitud colombiana en trámite NC 2019/0010510, que se refiere a una composición farmacéutica que comprende i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina, ii) un bloqueador del canal de calcio, iii) un



Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

agonista del receptor H1 de histamina, un agonista del receptor H2 de histamina, un antagonista del receptor H3 de histamina, y, iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2 , en el cual la composición farmacéutica está formulada en una forma de dosificación para administración inyectable u oral, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, de acuerdo con los siguientes argumentos:

- Las reivindicaciones carecen del criterio de concisión, claridad y soporte en la descripción.

El opositor indica que la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 7 se refiere a un elevado número de posibles opciones o alternativas, las cuales pueden presentar un comportamiento biológico u efecto diferente entre sí. Además, se observa que la totalidad de composiciones reivindicadas no se encuentran soportadas por la descripción. Solo se encuentra soporte para composiciones que contienen betahistina, aminofilina, clenbuterol, nifedipino o albuterol y teofilina en los ejemplos 3 y 4 de la descripción de la solicitud NC2019/0010510.

- Se reivindica material no patentable.

El opositor indica que las reivindicaciones 18 a 20 establecen una composición para el tratamiento de una enfermedad, lo cual, incluye materia no patentable bajo el Art. 20 literal (d) de la D. 486. De acuerdo con lo anterior, la solicitud no solo falta a los requisitos de concisión, claridad y soporte en la descripción, sino que además se define en términos de métodos de tratamiento los cuales no cumplen con los parámetros de aplicabilidad industrial.

- Objeciones a la patentabilidad.

El opositor argumenta que la materia reivindicada en la presente solicitud es anticipada por la materia revelada en los siguientes documentos:

- El documento WO2008/019106 A1 de ARTESIAN THERAPEUTICS, INC. Publicado por Bechard, Jeff; Allison, Beth y Gibson, John, K., titulado "Methods and compositions for the treatment of pulmonary hypertension using a combination of a calcium channel blocker and a phosphodiesterase inhibitor" se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (abstract, pág. 1, ln. 5 a 10) que contienen una combinación de bloqueadores del canal de calcio y un inhibidor de fosfodiesterasa (reivindicación 7, 8, p. 3, ln. 20 a 23, p. 4, ln. 1 a 5, p. 13, ln 12 a 16). En donde estas combinaciones presentan un efecto sinérgico para disminuir la resistencia pulmonar y la presión (p. 4, ln. 12 a 24, p. 9, ln 6 a 14). Como se menciona en dicho documento, el bloqueador de canal de calcio es seleccionado de amlodipino, nifedipino, entre otros (ver pág. 3, líneas 23 a 27; pág 14, líneas 13 a 30); mientras que el inhibidor de fosfodiesterasa es seleccionado de un grupo que comprende sildenafil (ver páginas 15-17) o roflumilast (p.11, ln. 4 a 6), y una persona versada en la materia comprendería que en dicho grupo puede estar teofilina y aminofilina.

El opositor afirma que, de esta forma, este documento WO 2008/019106A1 enseña a la persona versada en la materia la combinación de bloqueadores de canal de calcio, como nifedipino, con un inhibidor de fosfodiesterasa, que puede ser teofilina o aminofilina, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

- El documento US9220708 Publicado por Rucroft, et al., titulado "Pharmaceutical compositions" revela una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias (abstract, columna 1, líneas 5-7) que pueden comprender: un agonista de adenoreceptor beta 2, como albuterol; un inhibidor de (PDE) fosfodiesterasa, como roflumilast, teofilina o aminofilina; un bloqueador de canal de calcio, como nifedipino (col.



Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

3, ln. 40 a 60; col. 6, ln. 6 a 39); y antihistamínicos, como betahistina. Por lo tanto, se considera que una persona versada en la materia interesada en formular una composición para el tratamiento de hipertensión pulmonar habría sido enseñada por el documento US9220708 a formular en una sola composición los 4 grupos terapéuticos mencionados. Más específicamente, el documento US9220708 sugiere a una persona versada en la materia formulaciones que pueden contener betahistina, aminofilina, clenbuterol, nifedipino, albuterol y teofilina.

El opositor afirma que de acuerdo a lo anterior, la persona versada en la materia habría podido llegar a la composición de la reivindicación principal del expediente NC 2019/0010510 mediante la información sugerida y divulgada por los documentos WO2008/019106A1 y US9220708B2, los cuales, ya anticipaban que tales combinaciones son útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, por lo que no se considera que un efecto terapéutico sinérgico de estas combinaciones sea sorprendente o inesperado. Por lo tanto, la materia reivindicada en el expediente NC 2019/0010510 carece de nivel inventivo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de mayo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO/2007/054975	"Pharmaceutical compositions for the treatment of cardiovascular and other associated disorders"	18 de mayo de 2007
D2	US9220708B2	"Pharmaceutical compositions"	29 de diciembre de 2015

D1¹ divulga composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de la enzima de conversión de endotelina (ECE) y/o un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) en combinación con al menos otro agente activo opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la profilaxis, tratamiento y/o mejora de enfermedades cardiovasculares y se proporcionan otros trastornos asociados tales como uno o más de enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, aterosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, trastornos neurodegenerativos o similares (Resumen).

D2² divulga una composición farmacéutica que comprende una composición eutéctica de dos ingredientes farmacológicamente activos para su administración al pulmón por inhalación. Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición eutéctica de dos ingredientes farmacológicamente activos para el tratamiento de enfermedades respiratorias (Resumen).

¹https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007054975&tab=PCTBIBLIO&_cid=P10-KPK8HM-95166-2

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044735612/publication/US9220708B2?q=pn%3DUS9220708B2>

Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende (...)” (Radicado N° NC2020/0006570 del 28 de mayo de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de la enzima de conversión de endotelina (ECE) y / o un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) en combinación con (Reiv.1):	Una composición farmacéutica que comprende dos ingredientes farmacológicamente activos que se seleccionan cada uno de (Columna 3, línea 52-60):
(i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina (teofilina o aminofilina)	No menciona.	inhibidor de PDE I-VI como aminofilina, teofilina (Columna 7, línea 17-18)
(ii) un bloqueador del canal de calcio (nifedipina),	bloqueadores de los canales de calcio como nifedipino (Reiv. 6)	bloqueador de calcio como nifedipino (Columna 7, línea 45)
(iii) un agonista del receptor H1 de histamina, un agonista del receptor H2 de histamina, o un antagonista del receptor H3 de histamina (betahistina o su metabolito), y	Vasodilatador periférico como betahistina (Reiv.15)	antihistamínico (Columna 3, línea 52-60):
(iv) un agonista del receptor adrenérgico β2 (levalbuterol o albuterol), y	No menciona.	agonista β2 de acción prolongada o corta como levalbuterol, albuterol (Columna 6, línea 36-37)
(v) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma de dosificación inyectable	Opcionalmente con uno o más excipientes (Reiv. 1). Formulación inyectable (Ejemplo 17).	La composición está formulada para ser administrada al pulmón por inhalación (Reiv. 1)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de tres o más agentes activos opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la profilaxis, tratamiento y/o mejora de enfermedades cardiovasculares. También se describen el proceso para la preparación de tales composiciones y el método de uso de tales composiciones (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición de la solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa y un agonista del receptor adrenérgico β2 como agentes activos, mientras la composición de D1 no.

El efecto que se logra al incluir un inhibidor de fosfodiesterasa y un agonista del receptor adrenérgico β2 como agentes activos es obtener una composición que sirva como alternativa para el tratamiento terapéutico efectivo de bradicardia así como para otras enfermedades cardiovasculares asociadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de

Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

proporcionar una composición farmacéutica que sirva como una alternativa para el tratamiento de bradicardia y otras enfermedades cardiovasculares?

Sin embargo, el incluir un inhibidor de fosfodiesterasa y un agonista del receptor adrenérgico $\beta 2$ como agentes activos en una formulación compuesta, ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición eutéctica para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Si bien los objetivos terapéuticos de D1 y D2 difieren notoriamente, la inclusión de estos dos agentes activos carece de nivel inventivo ya que es bien sabido que ambos presentan como efectos terapéuticos secundarios incremento de frecuencia cardíaca y gasto cardíaco y por ende pueden ser especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en particular para el tratamiento de la bradicardia manejando concentraciones óptimas.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un inhibidor de fosfodiesterasa y un agonista del receptor adrenérgico $\beta 2$ de D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación independiente 2 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2007/054975	1 a 16	Nivel inventivo
D2	US9220708B2	1 a 16	Nivel inventivo

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

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

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



Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0010510		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/031505		8 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
9 de mayo de 2017				X					
Solicitante									
CARDIX THERAPEUTICS LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	17 a 20	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16
Palabras clave utilizadas	phosphodiesterase inhibitor, calcium channel blocker, histamine antagonist, combination, Bradycardia, vasodilator, cardiovascular
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61K 31/00, A61K 38/00, A61K 45/00, A61K 47/00, A61P 9/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	WO/2007/054975	18/05/2007	1 a 16	Reiv. 1, 6 y 15. Ejemplo 17	Y
	WO/2008/019106	14/02/2008	-	-	A
	WO/1990/011769	18/10/1990	-	-	A
	WO/2000/000184	06/01/2000	-	-	A
	WO/2001/013953	01/03/2001	-	-	A
EPO	EP 1671651 B1	11/11/2009	-	-	A
Espacenet	US9220708B2	29/12/2015	1 a 16	Reiv. 1, Columna 3, línea 52-60, Columna 6, línea 36-37, Columna 7, línea 17-18 y 45	Y
	US8344001	01/01/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					

Oficio N° 12919 de 13 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010510

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (04/06/2021)	
Examinador: Gineth Lorena Lopez Parra	