

Bogotá, D.C., 14 de junio de 2022

Doctora

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

Directora Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REF.: SOLICITANTE: CARDIX THERAPEUTICS LLC.

TÍTULO: Solicitud de Patente de Invención, titulada “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES”

EXPEDIENTE: NC2019/0010510

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO – OFICIO No. 3643

Yo, **HELENA CAMARGO WILLIAMSON**, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad CARDIX THERAPEUTICS LLC, respetuosamente me dirijo a Usted con el fin de dar respuesta a las objeciones emitidas por el Examinador en el Examen de Fondo correspondiente al **Oficio No. 3466 del 16 de marzo de 2022**, dentro del término legal que la ley otorga para ello.

1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En vista de lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486, el Solicitante desea **modificar el capítulo reivindicatorio actual**, con el fin de superar las objeciones emitidas por el Examinador en su Concepto Técnico. Dichas modificaciones se describen a continuación:

1.1. Modificaciones a las Reivindicaciones

- **Nueva reivindicación 1:** se limita el alcance de la reivindicación reclamando las cantidades y compuesto específico. En particular, se reclama *“teofilina o aminofilina en 3.2 a 28.8 mg/dosis,*

una subcantidad terapéuticamente efectiva; nifedipina en 0,16 a 2,88 mg/dosis, una subcantidad terapéuticamente efectiva; betahistina en 0,4 a 10,8 mg/dosis, una subcantidad terapéuticamente efectiva; levalbuterol o albuterol en 0,03 a 1,08 mg/dosis, una subcantidad terapéuticamente efectiva”

- Se eliminan las reivindicaciones 2 a 9.
- Se adicionan las nuevas reivindicaciones 2 a 6, las cuales se encuentran adecuadamente soportadas en las antiguas reivindicaciones 2 y 4 a 7.
- Las nuevas reivindicaciones 7 y 8 corresponden a las antiguas reivindicaciones 10 y 11, respectivamente. Además, sus dependencias han sido reenumeradas.

En vista de todo lo anterior, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno soporte en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Es importante además aclarar que la anterior modificación no representa una ampliación al alcance de la invención como se presentó originalmente ni introduce nueva materia inventiva dentro de las reivindicaciones. Por lo tanto, dicho **capítulo reivindicatorio modificado** cumple a cabalidad con las provisiones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

2. RECIBO POR CONCEPTO DE MODIFICACIÓN DE SOLICITUD EN TRÁMITE

Conforme a lo establecido en la Resolución No. 59669 del 2020, se anexa al presente memorial:

- Copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Se solicita atentamente tener en cuenta este recibo y continuar el trámite de la solicitud.

3. TITULO

Siguiendo las amables sugerencias del Examinador, el título de la presente invención se modifica como se observa a continuación:

*“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 3 O 4 INGREDIENTES
FARMACÉUTICOS ACTIVOS CON DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN PARA TRATAR
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES”*

Así las cosas, considero superada la objeción al respecto debido a que el título que se propone en el presente memorial refleja por completo el objeto descrito por el Capítulo Descriptivo y lo reclamado por el Capítulo Reivindicatorio.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, es posible establecer que las objeciones formuladas por el examinador se ven superadas, por las siguientes razones:

i) Respecto a la objeción a la antigua reivindicación 2, me permito señalar que dicha reivindicación se elimina del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Sin perjuicio de lo anterior, es pertinente resaltar que cada una de las reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama un alcance diferente, en particular, las nuevas reivindicaciones 2 y 3 difieren de la reivindicación 1 en las cantidades de cada uno de los componentes activos de la combinación. Asimismo, el alcance reclamado por las nuevas reivindicaciones 4 a 6 difieren de las nuevas reivindicaciones 1 a 3 en que dichas composiciones comprenden la combinación de 3 compuestos, mientras que las reivindicaciones 1 a 3 reclaman la combinación de 4 compuestos. Así las cosas, es completamente evidente que el alcance reclamado por cada reivindicación es diferente.

ii) En cuanto a la objeción a la expresión “*ser administrable*” en la reivindicación 9, me permito señalar que, siguiendo las amables sugerencias del Examinador, la materia reclamada por la reivindicación 9 se elimina por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la objeción al respecto. Así las cosas, absolutamente todas las reivindicaciones que comprende el Capítulo Reivindicatorio Modificado se refieren a composiciones farmacéuticas que se encuentran adecuadamente definidas por medio de sus componentes y proporciones.

iii) Ahora bien, en cuanto a los rangos divulgados en las antiguas reivindicaciones 3 a 8, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora reclama un rango específico para cada uno de los componentes de cada composición. En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia se encontraría en plena capacidad de entender cada una de las nuevas reivindicaciones ya que los rangos son concisos, por lo que considero superada la objeción al respecto.

En este sentido y a la luz de las modificaciones considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, por lo que considero superada la objeción al respecto.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente de invención no cumplen el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007054975	<i>“Pharmaceutical compositions for the treatment of cardiovascular and other associated disorders”</i>	18 de mayo de 2007
D2	US9220708	<i>“Pharmaceutical compositions”</i>	29 d diciembre de 2015

6. NIVEL INVENTIVO (ART. 18, Decisión 486)

En cuanto al nivel inventivo de la invención de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 3643, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En primer lugar, me permito resaltar que la reivindicación 1 se encuentra dirigida a una composición farmacéutica para tratar o mejorar la bradicardia o una enfermedad cardiovascular.

Por su parte, D1 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 arterial coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, angina, aterosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, trastornos neurodegenerativos o similares. Además, D1 divulga un proceso para la preparación de tales composiciones y el método de uso de tales composiciones. Sin embargo, D1 no enseña o sugiere una composición farmacéutica que comprenda las características esenciales de la invención, es decir, una combinación de 3 o 4 compuestos para el tratamiento de la bradicardia crónica. En particular, D1 no enseña una composición que comprende teofilina o aminofilina, nifedipina, betahistina y levalbuterol o albuterol, y mucho menos una composición que comprende las cantidades específicas de cada compuesto aquí reclamado.

En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D3 de ninguna manera lograría obtener la composición de la invención ya que dicho documento no enseña, menciona o sugiere la combinación específica de los componentes ni cantidades de los mismos. E incluso si hipotéticamente una persona medianamente versada en la materia se encontrara motivada por las

enseñanzas de D1 en el mejor de los casos obtendría una composición que comprende nifedipina y betahistina, pero no los 3 o 4 compuestos activos aquí reclamados, y, además, a partir de dichas enseñanzas tampoco se podría asegurar el efecto técnico de la presente invención. Así, la única manera en que un versado hubiese logrado obtener la invención sería a partir de una experimentación exhaustiva en donde se tendría que invertir tanto intelectual como económicamente.

Por su parte, D2 divulga una composición farmacéutica que comprende una composición eutéctica de dos ingredientes farmacológicamente activos para la administración a los pulmones 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. No obstante, y de manera similar que D1, D2 no enseña o sugiere una composición farmacéutica que comprenda las características esenciales de la invención, es decir, una combinación de 3 o 4 compuestos para el tratamiento de la bradicardia crónica o enfermedades cardiovasculares. En particular, ni D1 ni D2 divulgan una combinación de 3 o 4 compuestos seleccionados de inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina (teofilina); un bloqueador de los canales de calcio (Nifedipina); un agonista del receptor de histamina H1, un agonista del receptor de histamina H2, un antagonista del receptor de histamina H3 (betahistina); o un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 (levalbuterol/albuterol). Por lo tanto, para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro que D2 no suple las deficiencias de D1 ya que este documento tampoco enseña o sugiere una única composición que comprenda únicamente los 3 o 4 compuestos aquí reclamados y mucho menos las cantidades específicas de las mismas.

De acuerdo a lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 de ninguna manera podría llegar a la presente invención ya que D1 no enseña, menciona o sugiere las composiciones aquí reclamadas y D2 no suple de ninguna manera dichas falencias. Particularmente, ni D1 ni D2, que se dirigen a las solicitudes que se encuentran en el mismo campo técnico no enseñan una combinación de 3 o 4 compuestos, los cuales son teofilina o aminofilina, nifedipina, betahistina y levalbuterol o albuterol ni las cantidades específicas de los mismo. Al menos por estas razones, la invención es inventiva a la luz de D1 y D2.

Adicionalmente, en este punto vale la pena resaltar que la teofilina es un ingrediente farmacéutico multiespecífico. En particular, la teofilina es un inhibidor competitivo no selectivo de la fosfodiesterasa, que aumenta el monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP), activa la proteína quinasa A (PKA), inhibe el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa e inhibe la síntesis de leucotrienos, y reduce la inflamación y la inmunidad innata. Asimismo, dicho compuesto es un antagonista no selectivo del receptor de adenosina, que antagoniza los receptores A1, A2 y A3 casi por igual, lo que explica muchos de sus efectos cardíacos. En resumen, al inhibir la fosfodiesterasa, reduce la hidrólisis del cAMP cíclico, promoviendo así la epinefrina endógena y controlando la liberación de norepinefrina. Además, es un antagonista de la adenosina y evita la liberación excesiva de adenosina, lo que aumenta el AMPc en las células miocárdicas y aumenta la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Así las cosas, cuando dicho compuesto se adiciona a la combinación permite que la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco aumentan mejorando el efecto deseado, como efectos

secundarios dicho compuesto logra tener un aumento de la contractilidad miocárdica y aumento del metabolismo miocárdico, etc., y un aumento del consumo de oxígeno. No obstante, los efectos secundarios minimizados o eliminados por el uso de la combinación corresponden contrarrestar la reducción del consumo de oxígeno inducida por Nifedipina.

De manera similar, la nifedipina es un ingrediente farmacéutico multiespecífico y un bloqueador de los canales de calcio de dihidropiridina. El mecanismo de acción de la nifedipina incluye, entre otros, (1) la relajación y la prevención del espasmo de las arterias coronarias (dilatando así las principales arterias coronarias y las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales como isquémicas y previniendo el espasmo de las arterias coronarias, ya sea espontáneo o ergonogénico). -inducida y (2) reducción de la utilización de oxígeno. Específicamente, la nifedipina reduce la presión arterial en reposo y en un determinado nivel de ejercicio dilatando las arteriolas periféricas y reduciendo la resistencia periférica total (poscarga) contra la que trabaja el corazón. En resumen, al relajar los vasos sanguíneos y reducir la resistencia periférica (vasodilatación), lo que aumenta la actividad nerviosa simpática, la nifedipina aumenta la frecuencia cardíaca y la función del gasto cardíaco. Por lo tanto, cuando dicho compuesto se adiciona a la combinación permite que la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco aumentan mejorando el efecto deseado, como efectos secundarios dicho compuesto logra la inhibición de la contractilidad miocárdica y reducción del metabolismo miocárdico, etc., además de reducir la presión arterial y el consumo de oxígeno del miocardio. No obstante, los efectos secundarios minimizados o eliminados por el uso de la combinación corresponden a contrarrestar el aumento del consumo de oxígeno inducida por la teofilina.

Además, la betahistina es un ingrediente farmacéutico multiespecífico y tiene una gran afinidad como antagonista de los receptores de histamina H3 y una afinidad débil como agonista de los receptores de histamina H1. La betahistina tiene dos modos de acción. Principalmente, tiene un efecto estimulante directo (agonista) sobre los receptores H1. Esto da lugar a la vasodilatación local y al aumento de la permeabilidad. Es importante destacar que la betahistina también tiene un poderoso efecto antagonista sobre los receptores H3, lo que aumenta los niveles de los neurotransmisores histamina, acetilcolina, norepinefrina, serotonina y ácido γ -aminobutírico (GABA) liberados de las terminaciones nerviosas. Las mayores cantidades de histamina liberadas por las terminaciones nerviosas histaminérgicas pueden estimular los receptores. Esta estimulación explica los potentes efectos vasodilatadores de la Betahistina. Esta combinación de estimulación de los receptores H1 periféricos y estimulación directa de los receptores H1 cardíacos reduce la presión arterial y dilata las arterias periféricas pequeñas y las vénulas, lo que da como resultado un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. Por ende, cuando dicho compuesto se adiciona a la combinación permite que la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco aumentan mejorando el efecto deseado, como efectos secundarios dicho compuesto logra efectos vasodilatadores y reducir la presión arterial. No obstante, los efectos secundarios minimizados o eliminados por el uso de la combinación corresponden a contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el levalbuterol.

Por último, el levalbuterol [(R)-enantiómero] es un ingrediente farmacéutico multiespecífico y es responsable de la actividad farmacológica; el enantiómero (S) bloquea las vías metabólicas. El

levalbuterol/albuterol se conoce como un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta que se utilizó originalmente para el alivio del broncoespasmo; más tarde descubrió que también podía estimular el receptor B1 del corazón; también se encontró que el miocardio cardíaco tiene receptor B2, por la excitación de los receptores B2 y B1. Así, el levalbuterol/albuterol podría aumentar la frecuencia cardíaca, aunque el efecto no es significativo cuando se usa solo, funciona bien en la combinación de nuevos medicamentos en investigación. Por todo lo anterior, cuando dicho compuesto se adiciona a la combinación permite que el HR aumente mejorando así el efecto beneficioso de la misma, como efectos secundarios dicho compuesto logra aumentar la presión arterial al estimular los receptores cardíacos B1 y/o B2. Sin embargo, los efectos secundarios minimizados o eliminados por el uso de la combinación corresponden a contrarrestar la disminución de presión arterial inducida por la betahistina.

De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que las composiciones tienen características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el Examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

En este sentido, ninguna persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D2 para obtener la presente invención, ya que ninguno de dichos documentos menciona o hace referencia a las características esenciales de la composición como se reclama aquí. Por todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que dicha persona enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre la materia divulgada en dichos documentos, lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para combinar las enseñanzas de D1 en D2, ya esta no esperaría resolver de ese modo el problema técnico objetivo identificado anteriormente. E incluso si dicho versado tuviese una mínima motivación a partir de la combinación de D1 y D2, dicha persona no se encontraría en capacidad de modificar las enseñanzas de D1 y D2 de manera que se incluyeran teofilina o aminofilina, nifedipina, betahistina y levalbuterol o albuterol, y mucho menos una composición que comprende las cantidades específicas de cada compuesto aquí reclamado. Sin embargo, ni en D1 ni en D2 hay ningún indicio de dicha modificación. Por lo tanto, basándonos en el anterior análisis, es completamente evidente que una persona medianamente versada en la materia tendría que haber llevado a cabo una experimentación adicional para poder obtener la invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2, e incluso debería realizar una inversión tanto económica como intelectual adicional.

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D1 y D2, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un todo y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone en la sección 10 el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 3643 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Es más, no es posible prever la composición de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención.

6.1. Conclusión

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que la presente invención definida según el capítulo reivindicatorio modificado adjunto cumple todos los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión Andina 486 de 2000 y, por ello, solicitamos muy amablemente al despacho estudiar el alcance de este nuevo capítulo reivindicatorio aportado a la luz de los anteriores argumentos que soportan la patentabilidad de la solicitud.

7. De otra parte, me permito informar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Japón, Corea del Sur, Taiwán, China, Hong Kong, Estados Unidos, Rusia, Israel, Brasil, México, Australia, ARIPO y Canadá.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

Después de haber dado respuesta a las objeciones del Examinador, solicito de manera respetuosa se conceda el privilegio de patente de invención, dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

De la Señora Directora,

Posse Herrera Ruiz



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá

T.P. 76.985

Anexos: Formulario de Modificación de Solicitud en Trámite;
 Capítulo Reivindicatorio Modificado;
 Recibo por Concepto de Modificación de Solicitud en Trámite.