



Señora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
**“COMPOSICIÓN LIPÍDICA PARA LA ADMINISTRACIÓN
ORAL DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
BRADICININA B2”**

Asunto: Respuesta al oficio No. 2811 de 25 de febrero de 2025

Expediente No. NC2024/0001171

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **PHARVARIS GMBH**, doy respuesta al Oficio No. 2811 de 25 de febrero de 2025, bajo los siguientes términos:

1. MODIFICACIONES

1.1. Reivindicaciones

- Se ha modificado la reivindicación 1 incorporando las características de las anteriores reivindicaciones 3-5.
- Se han cancelado las anteriores reivindicaciones 3-5 y se han reenumerado el resto de las reivindicaciones y dependencias en consecuencia.

Calle 72 No. 10 - 07, Of. 603 • Teléfono: (+601 2113097)

Bogotá, D.C., Colombia

Email: contacto@cuestalawyers.com

www.cuestalawyers.com



Así, el Solicitante afirma respetuosamente que el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con esta respuesta se encuentra completamente sustentado en la solicitud tal y como se presentó originalmente y, por lo tanto, no se incluye ninguna materia adicionalmente añadida.

2. CLARIDAD

2.1. La Examinadora objeta la reivindicación 1 porque, en su opinión, trata de reclamar una composición farmacéutica solamente mencionando el tipo de auxiliares que contiene sin mencionar la proporción de los mismos.

Esta objeción ha sido solventada con el nuevo capítulo reivindicatorio modificado dado que se ha modificado la reivindicación 1 incluyendo las características de las anteriores reivindicaciones 3-5, en las que se especificaban las proporciones de cada uno de los componentes en la composición.

2.2. La Examinadora objeta la anterior reivindicación 9 porque contiene el término “aproximadamente” que, en su opinión, no es conciso y no permite delimitar adecuadamente el alcance de la invención.

Esta objeción ha sido solventada con el nuevo capítulo reivindicatorio modificado dado que la nueva reivindicación 6 (anterior reivindicación 9) ya no contiene dicho término.

3. NIVEL INVENTIVO

La Examinadora considera que la materia definida en las anteriores reivindicaciones 1-13 es obvia en vista de los documentos del estado de la técnica D1 (WO 2019101906) y D2 (Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas, Vol. 48, 260-313).

El Solicitante discrepa de esta objeción y expone respetuosamente que dicha objeción parece basarse en un análisis ex post facto inapropiado, que a priori parece no tener en cuenta la información contenida en la presente solicitud y, lo que es más importante, ignorar



las conclusiones extraídas en el citado artículo de revisión D2. Por ello, para defender la actividad inventiva de la presente invención definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, expone a continuación los siguientes argumentos.

En primer lugar, el Solicitante señala que el documento D1 (WO 2019101906) ha sido considerado como el documento que representa el estado de la técnica más cercano en el presente requerimiento de fondo.

D1 divulga compuestos antagonistas del receptor B2 de la bradicinina (BK) y composiciones que los contienen. Sin embargo, D1 no sólo guarda silencio sobre la solubilidad de los compuestos, sino que tampoco enseña o sugiere el objeto reivindicado, esto es, no enseña ni sugiere sistemas de administración de fármacos autoemulsionables o automicroemulsionables (SEDDS o SMEDDS, respectivamente), que presentan el efecto técnico de una absorción rápida y un rápido inicio de acción del ingrediente farmacéutico activo in vivo (véanse, por ejemplo, las figuras 1C, 1D, 2 y 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo no es simplemente la provisión de un producto estable alternativo. Más bien, el problema técnico objetivo es la provisión de una forma de formulación completamente novedosa y no descrita para este “nuevo” compuesto, que permite una rápida absorción y un rápido inicio de acción.

No existe enseñanza alguna en D1 que incite al experto a proporcionar el ingrediente activo en una forma que presente la combinación de características definida en la nueva reivindicación 1 modificada. De hecho, D1 no enseña ni sugiere en ninguna parte un sistema de administración de fármacos autoemulsionable o automicroemulsionable como forma adecuada para su uso con los antagonistas del receptor BK B2, y mucho menos proporciona ninguna indicación de los efectos técnicos ventajosos atribuibles a la formulación reivindicada y/o de sus constituyentes, solos o en combinación.



Por tanto, el Solicitante afirma que el experto en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 no hubiese podido llegar a la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, y expone respetuosamente que para hacer esta afirmación la Examinadora se ha basado en un análisis retrospectivo, lo cual es inadmisibile.

Además, cabe señalar que las deficiencias de D1 tampoco se subsanan por las enseñanzas del documento D2. A este respecto, el Solicitante afirma que el documento D2 se refiere a ingredientes activos completamente diferentes que difieren en estructura y en las propiedades físico-químicas del ingrediente activo de la presente invención, según se define en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado. Por tanto, ya por esta razón, queda claro que el documento D2 no es legible ni sugerente para el objeto de la presente invención definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Además, D2 no enseña ni sugiere en ninguna parte la combinación específica de componentes definida en la nueva reivindicación 1 modificada, y tampoco proporciona ninguna indicación de los efectos técnicos ventajosos que se describen en la presente solicitud para la misma. Por el contrario, como ya se desprende del resumen en inglés de esta publicación científica, los autores de este artículo describen explícitamente que se han hecho muchos intentos de formular fármacos poco solubles en agua como SEDDS/SMEDDS, los cuales fracasaron debido a limitaciones que no se comprenden. Así, los autores de D2 finalmente adoptan la postura de que es necesario seguir investigando estos sistemas. Estos hallazgos se confirman en la presente solicitud, que demuestra en ejemplos comparativos y, entre otras cosas, afirma que *“los inventores de la presente invención descubrieron que muchas composiciones de vehículos líquidos que se esperaba que tuvieran propiedades autoemulsionantes o automicroemulsionantes no eran compatibles con este ingrediente activo en el sentido de que muestran una rápida precipitación del fármaco o separación de la fase líquida cuando se incorpora el compuesto de Fórmula 1”* (véase el texto que va desde la página 18, líneas 23 y siguientes, de la traducción al español de la solicitud originalmente presentada).



Por lo tanto, no hay base para afirmar que el experto en la materia hubiera llegado al objeto definido en la nueva reivindicación 1 modificada aplicando las enseñanzas de D2. Todo lo contrario, pues D2 no sólo no proporciona ninguna indicación sobre la combinación específica de componentes de la presente invención definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, sino que enseña explícitamente que sólo podrían desarrollarse con éxito unas pocas formulaciones (con ingredientes activos completamente diferentes) y que, debido a la limitada comprensión actual de estas formulaciones, existe una creciente demanda para el desarrollo de un gran número de experimentos de investigación, los cuales presentarán resultados impredecibles. Esto es, D2 expone que se requiere un esfuerzo inventivo para la formulación de potenciales SEDDS/SMEDDS.

En definitiva, contrariamente a lo que se afirma en la presente acción oficial, el Solicitante afirma que ni D1, ni D2 proporcionan razón alguna para formular el antagonista del receptor BK B2 como composición farmacéutica líquida, ni existe motivación alguna para el uso de la combinación específica de componentes necesaria para poner en práctica con éxito la composición farmacéutica líquida, ni mucho menos se indica tal uso. Esto es, D1 y D2 no dicen prácticamente nada sobre la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Por consiguiente, el Solicitante pide respetuosamente a la Examinadora que reconsidere su posición y afirma que la presente invención, tal como se define en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, es claramente inventiva con respecto al estado de la técnica citado. Cualquier conclusión diferente sólo es posible si se realiza un análisis retrospectivo a posteriori, lo cual es inadmisibles.

En consecuencia, el Solicitante afirma que los requisitos de novedad y nivel inventivo se cumplen para la presente invención definida en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Por último, aunque somos plenamente conscientes de que el resultado de examen en



Colombia es independiente del resultado de examen en otras jurisdicciones, el Solicitante desea señalar que el hecho de que otras solicitudes paralelas de la misma familia hayan sido concedidas (como, por ejemplo, la patente EP concedida por la oficina europea de patentes, que ha sido concedida con un alcance de protección incluso más amplio que el abarcado por el nuevo capítulo reivindicatorio modificado) soporta además que la presente invención es inventiva.

CONCLUSIONES

El Solicitante considera subsanadas las objeciones planteadas en el presente requerimiento de fondo en vista de los argumentos y modificaciones discutidas anteriormente, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000. En caso de que, a pesar de tales modificaciones y argumentos, la Examinadora considere que todavía quedan objeciones pendientes de resolver, el Solicitante pide respetuosamente que emita un nuevo requerimiento de fondo dándole una nueva oportunidad para solventarlas.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

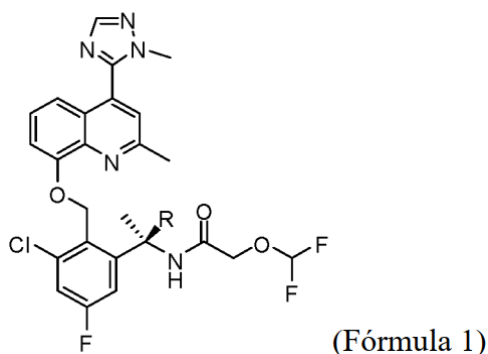
C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida para administración oral que comprende un antagonista del receptor de bradicinina (BK) B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo:



en donde R es deuterio o hidrógeno;

- en donde el antagonista del receptor BK B2 se disuelve en un vehículo líquido que comprende monocaprilato de propilenglicol, en donde la cantidad de monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido es del 40-60 % en peso, en función del peso del vehículo líquido; aceite de ricino polioxilo, en donde la cantidad de aceite de ricino polioxilo en el vehículo líquido es del 30-50 % en peso, en función del peso del vehículo líquido; y propilenglicol, en donde la cantidad de propilenglicol es del 2,5-15 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.

2. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor BK B2 es un compuesto según la fórmula 1, o una sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio.

3. — ~~La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido es del 40-60 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.~~

5

4. — ~~La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de aceite de ricino polioxilo en el vehículo líquido es del 30-50 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.~~

10

5. — ~~La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de propilenglicol es del 2,5-15 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.~~

15

63. La composición farmacéutica líquida de ~~una cualquiera de las reivindicaciones anteriores~~la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el monocaprilato de propilenglicol es un monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF).

20

74. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite de ricino polioxilo es un aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (USP/NF).

25

85. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de monocaprilato de

propilenglicol es del 50 % en peso, el contenido de aceite de ricino polioxilo es del 40 % en peso y el contenido de propilenglicol es del 10 % en peso, en función del peso combinado de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol en el vehículo líquido.

5

96. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que exhibe un contenido del antagonista del receptor BK B2 en el intervalo de ~~aproximadamente~~ 5 mg a ~~aproximadamente~~ 100 mg por g, tal como de 5 mg a 65 mg por g, o tal como de 20 mg a 70 mg por g, de la composición farmacéutica líquida.

10

107. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste esencialmente en:

(a) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del 0,5 al 6,5 % en peso, tal como el 5 % en peso, de un compuesto según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio;

15

(b) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del 93,5 al 99,5 % en peso de un vehículo líquido, consistiendo dicho vehículo líquido esencialmente en:

20

(i) 50 partes (en peso) de monocaprilato de propilenglicol, tal como monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF);

(ii) 40 partes (en peso) de aceite de ricino polioxilo, tal como aceite de ricino hidrogenado 40 (USP/NF);

25

(iii) de 5 a 10 partes (en peso) de propilenglicol; y

opcionalmente (iv) hasta 5 partes (en peso) de agua;

y opcionalmente

(c) siendo el resto uno o más de otros excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido.

5 118. Una cápsula para administración oral, que comprende la composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

129. La cápsula de la reivindicación 118, en donde la cápsula es una cápsula blanda.

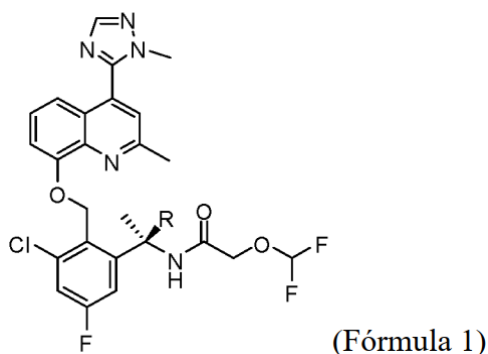
10

1310. La cápsula blanda de la reivindicación 129, que comprende una pared de cápsula que comprende gelatina, agua y al menos un plastificante seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitano, mezclas plastificantes con base de sorbitol o cualquier combinación de los mismos.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida para administración oral que comprende un antagonista del receptor de bradicinina (BK) B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo:



en donde R es deuterio o hidrógeno;

- en donde el antagonista del receptor BK B2 se disuelve en un vehículo líquido que comprende monocaprilato de propilenglicol, en donde la cantidad de monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido es del 40-60 % en peso, en función del peso del vehículo líquido; aceite de ricino polioxilo, en donde la cantidad de aceite de ricino polioxilo en el vehículo líquido es del 30-50 % en peso, en función del peso del vehículo líquido; y propilenglicol, en donde la cantidad de propilenglicol es del 2,5-15 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.

2. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor BK B2 es un compuesto según la fórmula 1, o una sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio.

3. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el monocaprilato de propilenglicol es un monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF).

5

4. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite de ricino polioxilo es un aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (USP/NF).

10 5. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de monocaprilato de propilenglicol es del 50 % en peso, el contenido de aceite de ricino polioxilo es del 40 % en peso y el contenido de propilenglicol es del 10 % en peso, en función del peso combinado de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo
15 y propilenglicol en el vehículo líquido.

6. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que exhibe un contenido del antagonista del receptor BK B2 en el intervalo de 5 mg a 100 mg por g, tal como de 5 mg a 65 mg por g,
20 o tal como de 20 mg a 70 mg por g, de la composición farmacéutica líquida.

7. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste esencialmente en:

(a) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del
25 0,5 al 6,5 % en peso, tal como el 5 % en peso, de un compuesto según la fórmula

1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio;

(b) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del 93,5 al 99,5 % en peso de un vehículo líquido, consistiendo dicho vehículo líquido esencialmente en:

5 (i) 50 partes (en peso) de monocaprilato de propilenglicol, tal como monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF);

(ii) 40 partes (en peso) de aceite de ricino polioxilo, tal como aceite de ricino hidrogenado 40 (USP/NF);

(iii) de 5 a 10 partes (en peso) de propilenglicol; y

10 opcionalmente (iv) hasta 5 partes (en peso) de agua;

y opcionalmente

(c) siendo el resto uno o más de otros excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido.

15 8. Una cápsula para administración oral, que comprende la composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. La cápsula de la reivindicación 8, en donde la cápsula es una cápsula blanda.

20

10. La cápsula blanda de la reivindicación 9, que comprende una pared de cápsula que comprende gelatina, agua y al menos un plastificante seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitano, mezclas plastificantes con base de sorbitol o cualquier combinación de los mismos.

25



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0006626
Recibo: 25-146643
Fecha: 21/05/2025

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 1111308
CUS: 1497433194

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2024/0001171

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000