

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

Señor(a)
OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“TERAPIA ADJUNTIVA CON 25-HIDROXI VITAMINA D”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/068219
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de agosto de 2015.
PRIORIDAD(ES): 07/08/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/034,604

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. 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 15 del radicado N° NC2018/0007837 del 27 de julio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un enfoque alternativo para la suplementación actualmente disponible de la vitamina D en pacientes con cáncer y en pacientes tratados con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia (Pág. 14, líneas 16 a 20, Párr. [0016])

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una terapia con la 25-hidroxi vitamina D como una terapia adjuntiva para el tratamiento del cáncer en un paciente o como un método para el tratamiento o la prevención de la hipocalcemia iatrógena y/o el hiperparatiroidismo secundario o para el incremento de la densidad mineral ósea en un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia (Pág. 14, línea 22 a Pág. 15, línea 10, Párr. [0017])

2. De la solicitud de patente

2.1 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara cuando menciona que corresponde a una composición farmacéutica, la cual comprende una formulación de liberación sostenida. De esta manera, la composición no se encuentra debidamente caracterizada por sus componentes ya que no es claro que un componente de una composición pueda corresponder a « una formulación ». Adicionalmente no se brinda ningún tipo de información acerca de los excipientes empleados ni de la forma farmacéutica de liberación sostenida.



Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

2.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción de la presente invención no cumple con los requisitos del Art. 28 Decisión 486 por cuanto no divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención ya que las composiciones ejemplificadas en el capítulo descriptivo corresponden a composiciones que comprenden vitamina D, pero ninguna de estas composiciones corresponde a una composición o un kit que comprenda un componente a) equivalente a una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D y un componente b) equivalente a un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato, calcitonina, una hormona, un anticuerpo monoclonal, denosumab, ácido zoledrónico, azacitidina, azatioprina, bevacizumab, bleomicina, capecitabina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, herceptin, idarubicina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, taflupósido, tenipósido, tioguanina, ácido retinoico, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos ; como se reclama en las reivindicaciones independientes 1 y 2.

3. Argumentos de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de PROCAPS S.A

El opositor indica que la presente solicitud no cumple con los requisitos dispuestos en la ley de acuerdo a los siguientes argumentos:

- El opositor argumenta que las reivindicaciones no cumplen con los requisitos del artículo 30 de la decisión 486 porque se refieren a características funcionales e indican resultados a obtener, además de referirse a un sin número de alternativas, más aún cuando se incluye la frase “y/o”.
- Cita además el opositor que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención al abordar los siguientes cuatro problemas técnicos:
 - (A) Tratamiento de un paciente tratado con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.
 - (B) Tratamiento del síndrome de los “huesos hambrientos”.
 - (C) Tratamiento del cáncer.
 - (D) Tratamiento de hipocalcemia.

El opositor indica que existe un documento D1: *"Effects of 25-Hydroxyvitamin D 3 Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate"* que divulga la administración de 25OHD3 en combinación con alendronato para disminuir los niveles de



Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

marcadores de resorción ósea y restaurar los niveles en sangre de 25OHD3 (y que este documento indicaría la solución al problema técnico identificado como (A))

El opositor menciona un documento D2: WO2008116133 que describe el uso combinado de calcidiol y ácido zoledrónico para reducir las fracturas osteoporóticas esqueléticas secundarias (y que este documento indicaría igualmente la solución al problema técnico identificado como (A))

El opositor referencia también un documento D3 *"Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient"* que describe el uso de 25OHD3 para el tratamiento de la hipocalcemia, aumentando la densidad mineral ósea, disminuyendo los niveles sanguíneos de marcadores de resorción ósea y restableciendo los niveles sanguíneos de 25OHD3 (y que este documento indicaría igualmente la solución al problema técnico identificado como (A))

Concluye el opositor que la solución sugerida por esta solicitud no puede servir como nuevo concepto inventivo porque ningún otro concepto inventivo ha sido identificado. De acuerdo a los anteriores argumentos el opositor señala que la presente invención carece de unidad de invención al identificar cuatro campos técnicos diferentes:

- 1) El campo técnico relacionado con 25OHD3 en combinación con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.
 - 2) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento del síndrome de los huesos hambrientos.
 - 3) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento del cáncer.
 - 4) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento de la hipocalcemia.
- Finalmente el opositor manifiesta que la invención carece de novedad de acuerdo a la materia divulgada en los tres documentos referenciados, de la siguiente manera:
 - El documento D1 divulga la administración de 25-hidroxivitamina D3 en combinación con alendronato obteniendo como resultado niveles disminuidos de marcadores de resorción ósea y restauración de los niveles de sangre de 25OHD3 de al menos 30 ng/ml.
 - El documento D2 divulga un kit de partes que comprende calcidiol y ácido zoledrónico para reducir las fracturas secundarias.
 - El documento D3 describe el uso de 25OHD3 en un paciente que recibió y está recibiendo varios agentes que aumentan el riesgo de hipocalcemia.

Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de agosto de 2014 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	WO2008116133	MEDICATION KITS AND FORMULATIONS FOR PREVENTING, TREATING OR REDUCING SECONDARY FRACTURES AFTER PREVIOUS FRACTURE	25 de septiembre de 2008
D2	KR20120005228	AN ENTERIC PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS COMPRISING BISPHOSPHONATE AND THE PROCESS THEREOF	16 de enero de 2012

El documento D1¹ divulga una composición que comprende vitamina D y ácido zoledrónico

El documento D2² divulga una composición entérica que comprende vitamina D y un ácido bifosfónico

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica que comprende una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D y un segundo agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia (Radicado N° NC2018/0007837 del 27 de julio de 2018.).

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

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende	Kit y composición farmacéutica que comprende	Composición entérica que comprende
Una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D	Calcidiol (KIT 5) (Pág. 10)	Vitamina D seleccionada de colecalciferol, calcifediol (calcifediol), calcitriol (calcitriol) y ergocalciferol (reivindicación 6)
un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato, calcitonina, una hormona, un anticuerpo monoclonal, denosumab, ácido zoledrónico, azacitidina, azatioprina, bevacizumab, bleomicina,	Ácido zoledrónico (KIT 5) (Pág. 10)	Ácido bifosfónico seleccionado de ácido risedrónico, ácido ibandrónico y ácido

1
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008116133A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080925&DB=&locale=en_EP
2https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=2&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20120116&CC=KR&NR=20120005228A&KC=A

Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

capecitabina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, herceptin, idarubicina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, taflupósido, tenipósido, tioguanina, ácido retinoico, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos		zoledrónico (reivindicación 5)
---	--	--------------------------------

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga kits y composiciones que comprenden 25-hidroxitamina D y ácido zoledrónico (Pág. 10, kit 5, Reiv. 12 y 13)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la formulación de 25-hidroxitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida.

El efecto que se logra con la liberación sostenida de 25-hidroxitamina D es que se mantienen niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición del documento D1 para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D?

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a una composición entérica que comprende vitamina D y un ácido bifosfónico.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el recubrimiento entérico del documento D2 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 24-hidroxitamina D con el fin de evitar riesgo de hipocalcemia como la divulgada en D1; o en uno de sus componentes, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Se hace notar que en el estado de la técnica son ampliamente conocidos los tratamientos de combinación de vitamina D en pacientes que presentan riesgo de hipocalcemia por administración de agentes antirresortivos.^{3,4}

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. 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	WO2008116133	1 a 15	Nivel Inventivo

3OLMOS, J. (2012) "Effects of 25-Hydroxyvitamin D 3 Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate", *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, 97 (12) doi:10.1210/jc.2012-2999, ISSN 0021-972X.

4 AREKAT, MR.(2002) "Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient", *JOURNAL OF CLINICAL DENSITOMETRY, HUMANA PRESS, TOTOWA, NJ* 5 (3) https://www.researchgate.net/publication/11100587_Dramatic_Improvement_of_BMD_Following_Vitamin_D_Therapy_in_a_Bone_Marrow_Transplant_Recipient

Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

D2	KR20120005228	1 a 15	Nivel inventivo
----	---------------	--------	-----------------

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

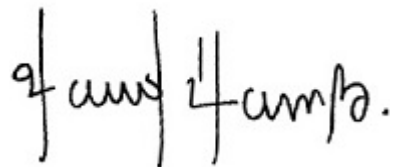
El solicitante manifiesta que “.....la Descripción tal como se presentó originalmente provee soporte para la materia reclamada en los párrafos 24-25, 29-30, 34, 37, 38, 40, 42, 51, 62, 66, 68, 69, 71, 72, 76-85, 86-88 y 89. A manera de ejemplo, los párrafos 34, 37, 40, 42, 51, 66 enseñan agentes para las composiciones y kits reivindicados, los párrafos 76-85 enseñan cómo preparar formulaciones de liberación sostenida, el párrafo 72 enseña cómo preparar formulaciones de liberación sostenida, el párrafo 69 enseña dosis específicas de 25-hidroxivitamina D para administración oral, y los párrafos 86-88 enseñan formulaciones orales específicas (p. ej., cápsulas, tabletas)”

Esta oficina responde que si bien es cierto la descripción brinda información sobre la preparación de composiciones que comprende 25-hidroxivitamina D, no se brinda información sobre la preparación de composiciones que comprendan tanto 25-hidroxivitamina D como el segundo agente reclamado, por lo tanto la oficina considera que la descripción no divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 368 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0002081		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/068219		6 de agosto de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07 de agosto de 2014				x					
Solicitante									
OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 15
Palabras clave utilizadas	Sustained release and “25-hydroxy vitamin D” AND *rubicin Sustained release and “25-hydroxy vitamin D” AND monoclonal Sustained release and “25-hydroxy vitamin D” AND bisphosphon*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, A61K 31/592, A61K 31/593, A61K 31/663, A61P 35/00, A61P 3/02
	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 EPO	Artículo (1)	2012	1 a 15	Págs. 4491 a 4497	Y
	WO2008116133	25/09/2008	1 a 15	Pág. 10	Y
	Artículo (2)	2002	1 a 15	Págs. 267 a 271	Y
	KR20120005228	16/01/2012	1 a 15	Reivs. 1 a 6	Y
EPO	US2009176748	09/07/2009	-	-	A
USPTO	US8426391	23/04/2013	-	-	A
	US20140187522	03/07/2014	-	-	A
	US20070032461	08/02/2007	-	-	A
	US20110105444	05/05/2011	-	-	A
	US20050147669	07/07/2005	-	-	A
Patbase	US5652352	29/07/1997	-	-	A
	US2005101576	12/05/2005	-	-	A
	US2009005321	01/01/2009	-	-	A
	US20009186834	23/07/2009	-	-	A
	US2008194494	14/08/2008	-	-	A
	US2009131395	21/05/2009	-	-	A

