

P-12993

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0002081**

Solicitud de patente a nombre de **OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD., domiciliada en Gran Caimán, Islas Caimán, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **368** notificado electrónicamente el 14 de enero de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y considerando la solicitud de prórroga presentada de manera oportuna, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó el preámbulo de las reivindicaciones 1 y 3 a 15 a fin de reclamar *"una combinación farmacéutica"*.
- 1.2** Se reemplazó el término *"formulación de liberación sostenida"* por *"formulación de liberación controlada"*.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo

de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En relación con las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

3.1 Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones 1 y 3 a 15 divulgan *“una combinación farmacéutica”*, la cual está claramente caracterizada por dos componentes: *“(a) una formulación de liberación controlada de 25-hidroxitamina D, y (b) 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”*.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye quince (15) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

El examinador ha indicado que la Descripción de la presente invención *“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-hidroxivitamina D y un componente b) equivalente a un agente seleccionado del grupo que consiste de (...)”*. En dicho respecto, se llama la atención del examinador sobre los lineamientos incluidos en el artículo 30 de la Decisión 486/00, que establece que *“las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”* (el subrayado es nuestro). De esta forma, los lineamientos de patentabilidad en Colombia establecen que una invención debe ser clara y estar soportada por la información incluida en la descripción de la solicitud. Sin embargo, ningún artículo en la Decisión 486/00 indica que la invención deba ser restringida a la materia específica incluida en los ejemplos. Se aclara al examinador que los ejemplos fueron incluidos por el solicitante en la descripción de la solicitud con el fin de presentar evidencia de las ventajas reclamadas para la composición, pero de ninguna manera deben ser considerados como limitantes de esta.

Adicionalmente, tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, empleado por su Despacho para el análisis de las solicitudes (ver página 93):

“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

*- Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, **junto con sus conocimientos generales**, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción”*. (el énfasis es nuestro)

Teniendo en cuenta lo anterior, debe considerarse que la información contenida en la Descripción se suma a los conocimientos generales de una persona del oficio

normalmente versada en la materia. En el presente caso, dicha persona encuentra suficiente información y soporte para las combinaciones reivindicadas, las cuales, en ningún caso, hacen referencia a un método de tratamiento y, por ende, comprenden materia patentable a la luz de la legislación aplicable.

Por ejemplo, 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 combinaciones 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).

De otro lado, se adjunta copia de un póster con resultados experimentales adicionales, y su respectiva traducción al Español. Los datos proporcionados confirman que una combinación de liberación sostenida de calcifediol y ácido zoledrónico o denosumab proporciona el efecto técnico demostrado en la Descripción, correspondiente a una elevación gradual de la media del suero 25D con la combinación a niveles superiores a 100 ng/mL y la tolerancia de la combinación y la elevación de los niveles séricos en pacientes con cáncer de mama o próstata avanzado.

Esta información técnica adicional permite demostrar aún más el efecto técnico asociado a las combinaciones reivindicadas.

De este modo, la Descripción de la presente invención provee suficiente soporte para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducir la materia reclamada.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15 en vista de las divulgaciones de los documentos D1 (WO2008116133) y D2 (KR20120005228).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"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”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

El documento D1 (WO 2008/116133) se refiere a kits que comprenden un bisfosfonato junto con vitamina D, o un metabolito, precursor o análogo del mismo. Describe varias opciones para el componente de vitamina D, incluyendo colecalciferol, calcidiol, ergocalciferol y calcitriol.

D1 no indica a la persona experta que la 25-hidroxivitamina D debe seleccionarse como componente de vitamina D. Además, D1 no proporciona motivación alguna para considerar cambiar la naturaleza de la formulación del componente de vitamina D. Las formulaciones de liberación modificada se conocían *per se* cuando se escribió D1, pero D1 no proporcionó ninguna pista o sugerencia para usar el componente de vitamina D en una forma de liberación modificada.

Ciertamente, no hay enseñanza en D1 que lleve a la persona experta a contemplar el uso de una liberación controlada de 25-hidroxivitamina D.

En cuanto al documento D2 (KR20120005228), según el resumen, dicho documento se refiere a una composición farmacéutica entérica que contiene ácido bifosfónico para tratar la osteoporosis para reducir la diferencia de densidad entre los ingredientes principales y reducir los efectos secundarios.

No parece que D2 proporcione alguna motivación para considerar cambiar la naturaleza de la formulación del calcifediol. Las formulaciones de liberación modificada se conocían *per se* cuando se escribió D2, pero aparentemente D2 no proporciona ninguna pista o sugerencia para usar calcifediol en una forma de liberación modificada.

Respecto al documento D3 (Jose M Olmos *et al.*), éste se relaciona con el tratamiento de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con alendronato de bisfosfonato. El estudio compara el tratamiento con alendronato solo (70 mg por semana) versus el tratamiento con alendronato más calcifediol (0,266 mg por semana) durante un período de 3 meses. El estudio encontró que para los pacientes con deficiencia de vitamina D, hubo una caída notable en el marcador de resorción ósea CTX cuando se incluyó en el tratamiento la vitamina D3 25-OH.

D3 tampoco proporciona motivación alguna para considerar cambiar la naturaleza de la formulación del calcifediol. Las formulaciones de liberación modificada se conocían *per se* cuando se escribió D3, pero D3 no proporcionó ninguna pista o sugerencia para usar calcifediol en una forma de liberación modificada.

Ciertamente, no hay enseñanza en D3 que lleve a la persona experta a contemplar el uso de una liberación controlada de 25-hidroxivitamina D.

Por su parte, D4 (Arekat *et al.*) informa sobre el tratamiento de un paciente con osteoporosis que se sometió a un trasplante alogénico de médula ósea después de una leucemia linfoblástica aguda. El trasplante fue complicado por la enfermedad de injerto contra huésped, y ella también tuvo convulsiones. La enfermedad de injerto contra huésped se atribuyó como la causa de un estado malabsortivo que condujo a la deficiencia de vitamina D. La paciente entró en remisión y su tratamiento con pamidronato se suspendió en diciembre de 1999. El tratamiento con calcifediol comenzó en mayo de 2000 y condujo a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO – BMD, por sus siglas en inglés) y a una normalización de los niveles de actividad de PTH y fosfatasa alcalina intactos.

D4 no proporciona motivación alguna para considerar cambiar la naturaleza de la formulación del calcifediol. Las formulaciones de liberación modificada se conocían *per se* cuando se escribió D4, pero D4 no proporcionó ninguna pista o sugerencia para usar calcifediol en una forma de liberación modificada.

Ciertamente, no hay enseñanza en D4 que lleve a la persona experta a contemplar el uso de una liberación controlada de 25-hidroxivitamina D.

Habiendo aclarado lo anterior, es de resaltar que la presente solicitud resuelve el problema de tratar los efectos secundarios derivados del tratamiento de un paciente con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia sin causar picos de concentración

de 25-hidroxivitamina D en sangre, intraluminales e intracelulares, y catabolismo relacionado no deseado. La persona experta a partir de la técnica anterior planteada por el examinador y enfrentada con este problema **no llegaría** a la invención descrita en la presente solicitud de una manera obvia, sin el uso de la retrospectiva.

Los documentos D1 a D4 no enseñan que se obtendría algún beneficio al usar una formulación de liberación modificada o que existen efectos secundarios negativos derivados de las dosis de liberación inmediata utilizadas. No hay nada que motive a la persona experta a intentar modificar los tratamientos terapéuticos descritos allí.

El experto en la materia es conservador y no tiene actividad inventiva. No hace cambios sin una expectativa de éxito. Requiere una indicación en la técnica anterior de que se requieren cambios y que valdría la pena realizar dichos cambios. Esta indicación falta en la técnica anterior citada.

Además, la administración de 25-hidroxivitamina D a través de una formulación de liberación modificada es más complicada y costosa que las formulaciones de liberación inmediata. Como tal, la persona experta sería reacia a cambiar de una formulación de liberación inmediata a una formulación de liberación modificada sin un beneficio esperado significativo.

También es importante apreciar que la 25-hidroxivitamina D tiene una vida media larga y, por lo tanto, no se percibirá una mejora en el intervalo de dosificación que justifique el intento de una formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D. Los productos de liberación modificada son complejos de desarrollar y no es adecuado para todos los compuestos farmacológicos.

Simplemente porque las formulaciones de liberación modificada son conocidas *per se*, no las hace obvias para todos los agentes activos. Debe haber una **motivación** para que la persona experta se esfuerce por desarrollar una forma de liberación modificada. Esta motivación no existe en la técnica anterior.

Especialmente en el campo farmacéutico, siempre habrá precaución al hacer cambios sin una buena razón. No hay ninguna razón o motivación en D1-D4 para cambiar la administración de la 25-hidroxivitamina D.

De hecho, no hay ningún enfoque en D1-D4 en la naturaleza de cómo se administró la 25-hidroxivitamina D. Esto no es algo en lo que la persona experta que lee D1-D4 se vea obligada a pensar.

La persona experta sería muy consciente de que las drogas pueden interactuar entre sí y pueden afectar los efectos logrados en el paciente. Por lo tanto, ciertamente no se supondría que cuando también hay tratamiento con otro agente terapéutico, las formulaciones de liberación controlada seguirían funcionando de la misma manera que cuando se administraron solas.

Cuando se evalúa el estado de la técnica que enfrentaba la persona experta en la fecha efectiva de presentación, se puede apreciar que no había un indicador hacia el régimen de tratamiento terapéutico de la presente invención reivindicada. Es solo con el beneficio de la retrospectiva que se están haciendo selecciones y combinaciones, pero estas no son selecciones y combinaciones que la persona experta **habría** hecho, con una expectativa de éxito.

La presente invención ha abordado el problema técnico de cómo restaurar de manera segura y efectiva la 25-hidroxivitamina D en sangre a niveles óptimos en pacientes tratados con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, como un agente antirresortivo. Dichos pacientes pueden desarrollar hipocalcemia iatrogénica e hiperparatiroidismo. Además, el catabolismo de la vitamina D por CYP24A1 puede frustrar los intentos de elevar adecuadamente los niveles séricos totales de 25-hidroxivitamina D.

Las combinaciones y kits de la presente invención reivindicada proporcionan una liberación gradual, sostenida y directa de una cantidad efectiva de 25-hidroxivitamina D, preferentemente a DBP circulante (en lugar de a quilomicrones), de modo los picos de concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre, intralumenal e intracelular, y el catabolismo no deseado relacionado se mitigan o eliminan. La administración de 25-hidroxivitamina D según la presente invención mejora la absorción intestinal de calcio y reduce la resorción ósea mediada por PTH. Esto reduce la probabilidad de eventos hipocalcémicos y, al mismo tiempo, reduce la expresión de PTH, mitigando así el impacto metastásico en la resorción ósea. El aumento de los niveles de 25-hidroxivitamina en pacientes de acuerdo con la invención puede estabilizar los niveles de calcio en suero y tener un impacto en el microambiente óseo, la progresión del cáncer y los eventos relacionados con el esqueleto.

Estos beneficios técnicos se muestran en los ejemplos de la solicitud presentada.

Además, como se indicó previamente, adjunto a este memorial se presenta copia de un póster relacionado con los resultados de un ensayo clínico en el que los pacientes con cáncer que toman un agente antirresortivo (ácido zoledrónico o denosumab) recibieron 25-hidroxivitamina D de liberación controlada a una dosis inicial de 30 mcg y con cantidades aumentadas hasta un máximo de 300 mcg.

El estudio reportado en el póster demuestra la administración segura de un calcifediol de liberación prolongada (ERC) a pacientes con cáncer que toman agentes antirresortivos, ácido zoledrónico o denosumab, **sin provocar el efecto secundario adverso de la hipocalcemia** (ver Figura 3 y Resumen de Resultados (tercera viñeta roja)).

Resumen del estudio reportado en el Póster

Calcifediol de liberación sostenida (ERC, por sus siglas en inglés) aumenta efectivamente los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en la etapa 4 pacientes de cáncer de mama o próstata sin impacto significativo en el calcio y el fosforo

MA Schwartz¹, SA Strugnell², A Ashfaq², A Seidel², PM Petkovich³ y CW Bishop², 1Mt. Sinai Medical Center, Miami Beach, FL, 2OPKO, Miami, FL, 3Cancer Research Institute, Queen's University, Kingston, ON.

Pacientes con cáncer y metástasis óseas a menudo sufren eventos relacionados con el esqueleto y morbilidad relacionada. Cuando se tratan con agentes que preservan los huesos, como el ácido zoledrónico (Z) o el denosumab (D), pueden desarrollar hipocalcemia iatrogénica e hiperparatiroidismo. El colecalciferol o el ergocalciferol se recomiendan comúnmente para mitigar estos efectos secundarios, pero su efectividad no está clara, y el catabolismo dependiente de la dosis de CYP24A1 puede frustrar los intentos de aumentar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. La ERC es una terapia aprobada por la FDA para el hiperparatiroidismo secundario en adultos con enfermedad renal crónica en etapa 3 o 4 e insuficiencia de vitamina D.

El presente estudio multicéntrico, abierto, de fase 1, involucra a sujetos con cáncer en etapa 4 y función renal normal en tratamiento para metástasis óseas derivadas de mama o próstata.

El análisis provisional evaluó la capacidad del ERC para elevar de forma segura la 25-hidroxivitamina D₃ (25D₃) en suero a ≥ 40 -60 ng/mL, un nivel postulado para reducir la mortalidad por cáncer (Garland et al, 2009). La dosificación de ERC comenzó a 30 mcg/día, seguido de incrementos de 30 mcg/día en intervalos de 4 semanas. La dosis se redujo o suspendió para confirmar el calcio sérico (Ca) >10.3 mg/dL, el fósforo sérico (P) >5.0 mg/dL, el Ca/creatinina >0.25 en orina o la hormona paratiroidea intacta (iPTH) <15 pg/mL. Cuatro sujetos tenían cáncer de mama y nueve tenían cáncer de próstata. La media de referencia de Ca y P fue de 9.3 ± 0.6 (SD) mg/dL (corregido) y 3.4 ± 1.0 mg/dL, respectivamente. Nueve sujetos fueron tratados durante al menos 12 semanas, momento en el que la media de 25D₃ aumentó a 122 ± 48 ng/ml (rango de 69-189) desde 37 ± 12 al inicio ($p<0,0001$) y la iPTH media disminuyó a 26 ± 13 pg/ml desde 43 ± 17 al inicio ($p<0.05$). La media de Ca y P no cambió significativamente. Ningún sujeto experimentó hipercalcemia (2 episodios consecutivos de Ca >10.3 mg/dL). El suero 24,25-dihidroxivitamina D₃ aumentó gradualmente en proporción a 25D₃; la proporción de los dos metabolitos se mantuvo sin cambios ($p>0.05$). En conclusión, el ERC elevó la 25D₃ muy por encima de 40-60 ng/mL en 12 semanas y redujo la PTH sin cambiar significativamente el Ca o P en pacientes con cáncer en estadio 4 que recibieron Z o D por metástasis óseas derivadas de mama o próstata.

Como se observa en el estudio reportado en el póster, el calcio sérico no cambió significativamente en el transcurso de al menos 12 semanas. Los datos evidencian que las combinaciones farmacéuticas reivindicadas que comprenden un compuesto de 25-hidroxivitamina D y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia logran un efecto técnico. Mientras que la hipocalcemia es un efecto adverso común del tratamiento de pacientes con un agente antirresortivo, el tratamiento que comprende el agente antirresortivo **en combinación con el compuesto 25-hidroxivitamina D** mitiga el riesgo de hipocalcemia. Por lo tanto, los pacientes pueden ser tratados con los agentes antirresortivos sin experimentar el efecto secundario adverso de la hipocalcemia. Los datos adjuntos evidencian otro efecto técnico de la invención reivindicada en relación con la mitigación del riesgo de SHPT. Mientras que el SHPT es un efecto adverso común del tratamiento de pacientes con un agente antirresortivo, el tratamiento que comprende el agente antirresortivo **en combinación con el compuesto 25-hidroxivitamina D** condujo a una disminución significativa en la PTH (ver Figura 5 y la última viñeta del Resumen de Resultados) , no un aumento en PTH que es característico de SHPT.

De esta manera, el ensayo clínico muestra claramente que, a pesar de que los pacientes estaban recibiendo terapia continua con ácido zoledrónico o denosumab, el tratamiento con 25-hidroxivitamina D de liberación controlada:

- aumentó significativamente la media de 25-hidroxivitamina D3 en suero; y
- redujo la media de iPTH de plasma; y
- no aumentó significativamente el Ca sérico, en relación con la línea de base, en ningún momento durante el período de tratamiento de 12 semanas; y
- no aumentó significativamente la P sérica, en relación con la línea de base, en ningún momento durante el período de tratamiento de 12 semanas; y
- no aumentó significativamente la proporción de 24,25-hidroxivitamina D3 en suero a 25-hidroxivitamina D3 en suero, en relación con la línea de base, en ningún momento durante el período de tratamiento de 12 semanas.

El régimen de tratamiento proporcionó una elevación gradual y segura de la media de 25-hidroxivitamina D sérica a niveles superiores a 100 ng/ml. Esto fue bien tolerado en pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata que estaban en tratamiento antirresortivo.

Así, la presente invención reivindicada proporciona una enseñanza técnica nueva y útil que no se conocía en la técnica citada. Antes de la presente invención, no había un régimen terapéutico disponible para restaurar de manera segura y efectiva la 25-hidroxivitamina D en sangre a niveles óptimos en pacientes tratados con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, como un agente antirresortivo.

Por lo tanto, la presente invención es inventiva en relación con el estado de la técnica.

Adjunto presentamos copia del Póster junto con su correspondiente traducción al Español, en donde se presenta la información asociada a este estudio.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas y los argumentos anteriores, es claro que ninguno de los documentos citados indica a la persona experta una combinación farmacéutica que comprende una formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina y otro agente, tal como se reclama en la nueva reivindicación 1, o un kit que comprende una formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina y otro agente, tal como se divulga en la nueva reivindicación 2. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 1-15 no carecen de actividad inventiva en relación con el estado de la técnica citado.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.
- Copia del Póster "Extended-Release Calcifediol (ERC) Effectively Increased Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels In Breast And Prostate Cancer Patients Without Significant Impact on Serum Calcium Or Phosphorus" y su respectiva traducción al Español.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica, la cual comprende (a) una formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D, y (b) 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.
2. Un kit, el cual comprende (a) una formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D y (b) 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.
3. La combinación farmacéutica de la reivindicación 1 o el kit de la reivindicación 2, en donde la formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D es una formulación de cápsula o tableta de liberación controlada.
4. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende 1 µg a 1000 µg de 25-hidroxivitamina D.
5. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 4, que comprende 1 µg a 500 µg de 25-hidroxivitamina D.

6. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 5, que comprende 30 µg a 300 µg de 25-hidroxivitamina D.

5 7. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 6, en donde la 25-hidroxivitamina D₃ está presente en una cantidad de 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg, 150 µg, 180 µg, 210 µg, 240 µg, 270 µg, o 300 µg.

10 8. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende 30 µg a 300 µg de 25-hidroxivitamina D en una formulación de cápsula o tableta de liberación controlada.

15 9. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 8, que comprende 1 µg a 500 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación de cápsula o tableta de liberación controlada.

20 10. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 9, en donde la 25-hidroxivitamina D₃ está presente en una cantidad de 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg, 150 µg, 180 µg, 210 µg, 240 µg, 270 µg, o 300 µg.

25 11. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende ácido zoledrónico.

30 12. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 11, que comprende 1 µg a 1000 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación de cápsula o tableta de liberación controlada y ácido zoledrónico.

13. La combinación farmacéutica o kit de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende denosumab.

35 14. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 13, que comprende 1 µg a 1000 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación de cápsula o tableta de liberación controlada y denosumab.

15. La combinación farmacéutica o el kit de conformidad con la reivindicación 14, que comprende denosumab en una cantidad de 60 mg a 120 mg.

Traducción del Póster

Introducción

- Los pacientes con cáncer avanzado que involucran metástasis óseas con frecuencia sufren eventos relacionados con el esqueleto (SREs, por sus siglas en inglés) y morbilidad y mortalidad relacionadas¹.
- Cuando se tratan con agentes antirresortivos como el ácido zoledrónico (Z) o el denosumab (D), los pacientes con cáncer pueden desarrollar hipocalcemia iatrogénica e hiperparatiroidismo².
- El colecalciferol o el ergocalciferol generalmente se recomiendan para mitigar estos efectos secundarios y ayudar a prevenir las SRE, pero la efectividad de la terapia de reposición de vitamina D no está clara, y el catabolismo de la vitamina D por parte de CYP24A1 puede frustrar los intentos de aumentar adecuadamente los niveles totales de 25-hidroxivitamina D en suero³.
- ERC es un tratamiento aprobado por la FDA para el hiperparatiroidismo secundario en adultos con insuficiencia renal crónica en estadio 3 o 4 e insuficiencia de vitamina D (suero total 25D<30 ng / ml)⁴.

Objetivo

- El objetivo de este análisis provisional fue determinar la capacidad del ERC para elevar de manera segura la 25-hidroxivitamina D₃ (25D₃) a un mínimo de 40-60 ng/mL, un nivel postulado para reducir la mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado⁵.

Métodos

- Este fue un análisis provisional de un estudio en curso, multicéntrico, abierto, de dosis repetidas con ERC.
- Los sujetos elegibles fueron diagnosticados con metástasis ósea originada por cáncer de mama o de próstata y estaban recibiendo terapia continua con Z o D. Los sujetos tenían una edad ≥ 18 años, con una esperanza de vida > 12 meses desde el inicio anticipado del tratamiento con ERC. Tenían una tasa de filtración glomerular estimada de ≥ 15 mL/min/1.73 m², hormona paratiroidea intacta de plasma (iPTH) ≥ 70 pg/mL para sujetos que tomaban

<1200 UI/día de vitamina D, calcio sérico (Ca)<9.8 mg/dL, ingesta de Ca elemental de ≤1000 mg/día, ingesta de vitamina D ≤2000 UI/día y mancha de Ca: creatinina (Cr) relación ≤0.25 g/g en orina.

- Los sujetos comenzaron el tratamiento con una dosis diaria de ERC 30 mcg (1 cápsula).
 - Después de 4 semanas, la dosis diaria de ERC se incrementó en incrementos de 30 mcg (1 cápsula) a intervalos de 4 semanas hasta un máximo de 300 mcg (10 cápsulas). Después de 4 semanas con la dosis máxima, los sujetos entraron en la fase de mantenimiento durante otras 12 semanas de tratamiento.
 - Se redujo o suspendió la dosificación para confirmar (dos visitas consecutivas) Ca en suero >10.3 mg/dL, fósforo en suero (P) >5.0 mg/dL, Ca en orina >0.25, o iPTH en plasma <15 pg/mL.
- El suero P y el suero corregido Ca se midieron cada 2 semanas. La iPTH plasmática se midió cada 4 semanas mediante un ensayo quimioluminiscente de dos sitios. Los metabolitos de la vitamina D en suero se midieron cada 4 semanas mediante LC-MS-MS.
- Las cifras informan datos de 9 sujetos que fueron tratados con ERC durante al menos 12 semanas; 4 sujetos se retiraron del estudio antes de este punto. Las diferencias significativas con respecto a los valores iniciales se calcularon mediante la prueba t.

Resultados

Tabla 1. Datos demográficos y de referencia

	Datos de referencia para sujetos inscritos	Datos de referencia para sujetos en estudio para 12 semanas
Número total de sujetos	13	9
Femenino	4	3
Masculino	9	6
Afroamericano	5	3
Asiático	1	1
Blanco	7	5
	Media (SD)	Media (SD)
Años	66.7 (6.6)	66.3 (7.5)
Calcio sérico, mg/mL	9.3 (0.6)	9.3 (0.4)
Fósforo sérico, mg/dL	3.4 (1.0)	3.4 (1.0)
25D ₃ sérico, ng/mL	37(10)	37 (12)
24,25D ₃ sérico, pg/mL	2.3 (1.1)	2.6 (1.2)
iPTH, pg/mL	63 (44)	43 (17)

Figura 1. Cambio en la media (SD) 25D₃ sérico total

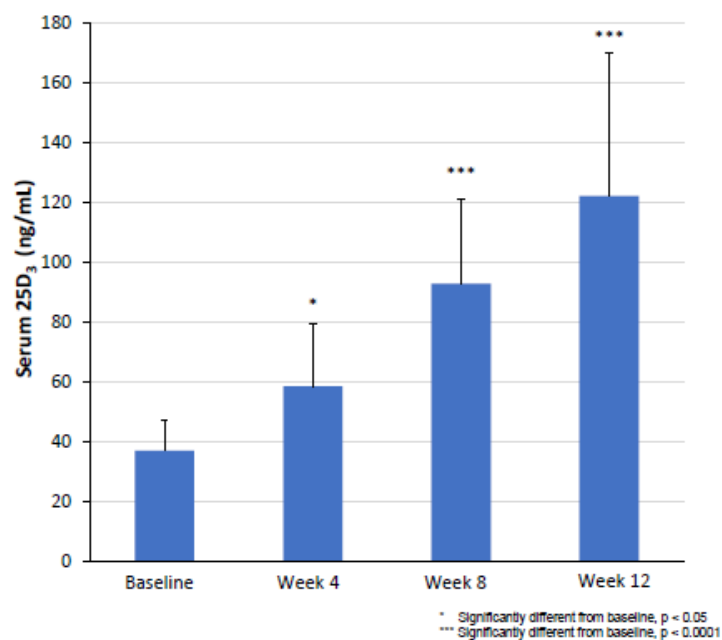


Figura 2. Proporción media (SD) de 24,25D₃ sérico a 25D₃ sérico

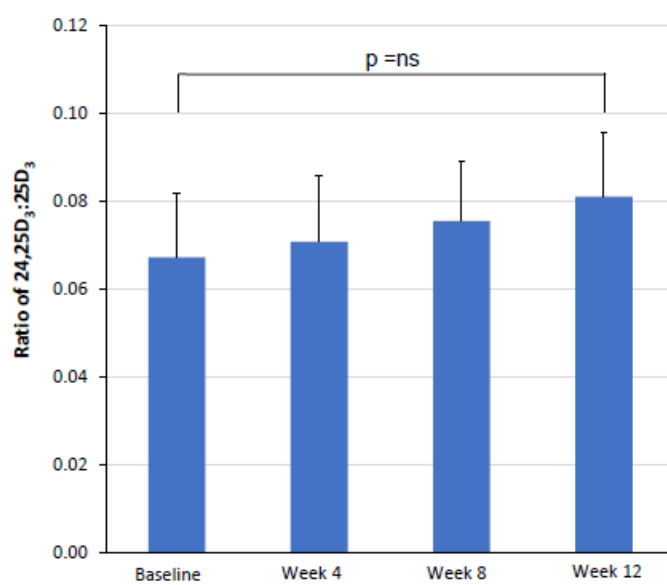


Figura 3. Cambio en la media (SD) calcio sérico

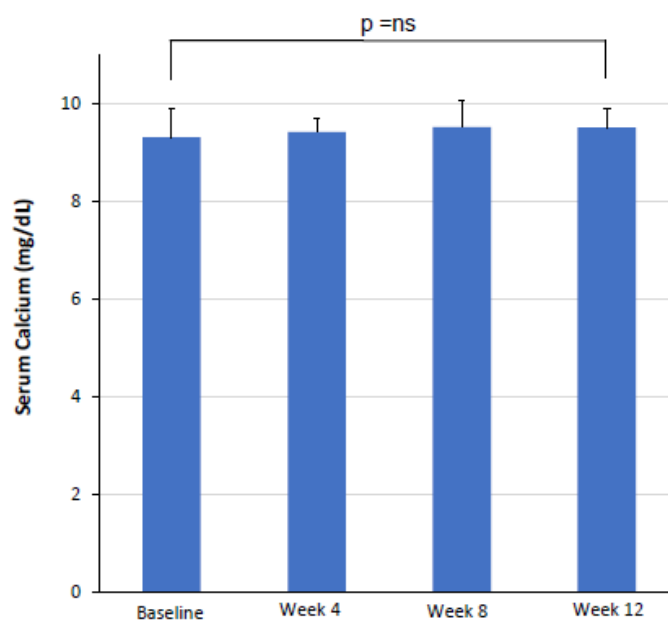


Figura 4. Cambio en la media (SD) fósforo sérico

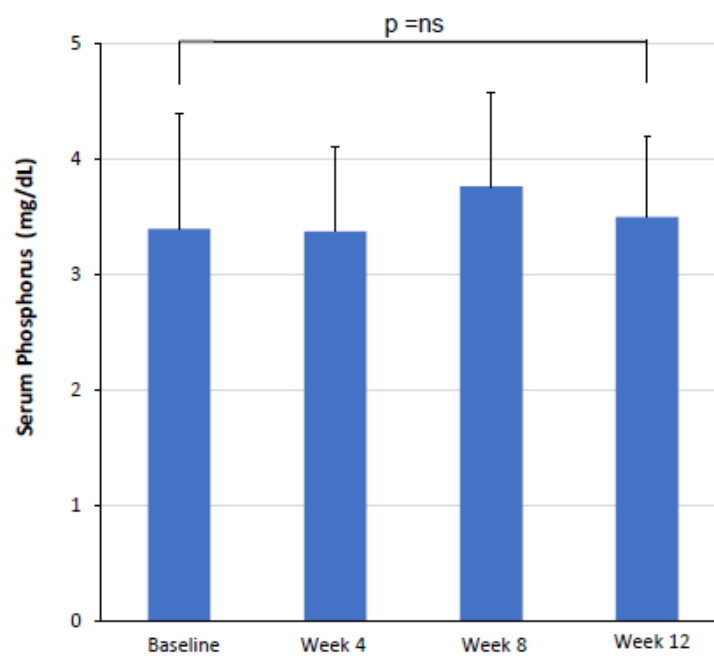
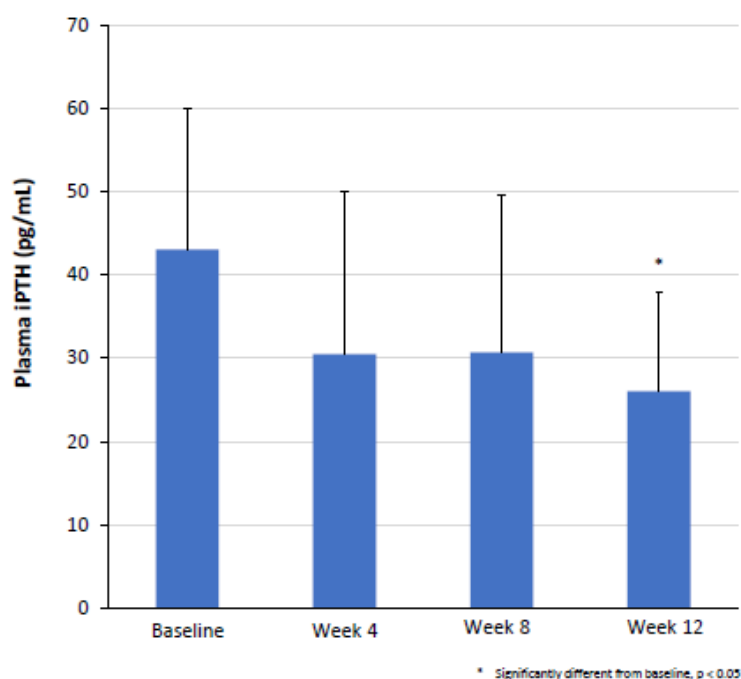


Figura 5. Cambio en la media (SD) iPTH en plasma



Resumen de los Resultados

- Nueve sujetos completaron 12 semanas de tratamiento. Cuatro sujetos terminaron la participación antes de este punto por las siguientes razones: retiraron el consentimiento ($n = 3$); y, disminución del recuento de plaquetas ($n = 1$). –
- En los 9 sujetos que completaron 12 semanas de tratamiento:
 - La media de 25D₃ sérico aumentó de 37 ± 12 (SD) ng/ml al inicio del estudio a 122 ± 48 ng/ml al final del tratamiento (EOT) ($p < 0.0001$) (Figura 1). Los valores para 25D₃ en EOT oscilaron entre 69 y 189 ng/mL.
 - La media de 24,25-dihidroxitamina D₃ (24,25D₃) sérico aumentó aproximadamente en proporción a la media de suero 25D₃, de 2.6 ± 1.2 ng/mL al inicio del estudio a 9.7 ± 3.6 ng/mL en EOT ($p < 0.0001$). La relación de 24,25D₃:25D₃ no cambió significativamente (Figura 2).
 - La media de Ca corregido y P sérico no cambiaron significativamente durante el tratamiento con ERC (Figuras 3 y 4). No se observó hipercalcemia (Ca sérico confirmado >10.3 mg/dL) durante el período de tratamiento.

- La iPTH plasmática media disminuyó de 43 ± 17 pg/ml al inicio del estudio a 26 ± 13 pg/ml en EOT ($p < 0,05$) (Figura 5).

Conclusiones

- El tratamiento con ERC aumentó significativamente la media de $25D_3$ y $24,25D_3$ sérico y redujo la iPTH plasmática media.
- El tratamiento con ERC no aumentó significativamente el Ca o P en suero, o la proporción de $24,25D_3$ en suero con respecto a $25D_3$ en suero, en relación con la línea de base en cualquier momento durante el período de tratamiento de 12 semanas.
- La falta de un cambio significativo en la proporción de $24,25D_3$ a $25D_3$ indica que el tratamiento con ERC no aumentó excesivamente la expresión del citocromo P-450 24 (CYP24A1), la enzima inducida por la vitamina D en los tejidos diana que cataboliza $25D_3$ mediante 24-hidroxilación, obteniéndose $24,25D_3$.
- La elevación gradual del $25D$ sérico medio con ERC a niveles superiores a 100 ng/ml parece ser bien tolerado en pacientes con cáncer de próstata o de mama avanzado que se someten a tratamiento antirresortivo con Z o D.
- Se justifica una evaluación clínica adicional de ERC a dosis de 90 mcg/día o más en esta población de pacientes.

Referencias

1. Brodowicz T, et al. Cancer Treat Rev 2017;61:23-34.
2. Chen F, Pu F. Oncol Res Treat 2016;39:453-459.
3. Jones G, et al. J Lipid Res 2014;55:13-31.
4. Sprague SM, et al. J Nephro 2016;44:316-325
5. Garland CF, et al. Ann Epidemiol 2009;19:468-483.

Declaraciones

El Dr. Strugnelli, el Dr. Ashfaq, la Sra. Seidel y el Dr. Bishop son empleados de OPKO Health Renal Division. El Dr. Schwartz es un investigador clínico para OPKO Health Renal Division. El Dr. Petkovich es un consultor de OPKO Health Renal Division.

PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, PÓNGASE EN CONTACTO:

Stephen A. Strugnell, PhD, OPKO Health, Inc. 4400 Biscayne Blvd. Miami, FL 33137

Correo electrónico: sstrugnell@opko.com



Michael A. Schwartz¹, Stephen A. Strugnelli², Akhtar Ashfaq², Amy Seidel², Martin Petkovich³, and Charles W. Bishop²

¹Mount Sinai Medical Center, Miami, FL; ²OPKO Health Renal Division, Miami, FL; ³Queens University, Kingston, ON, Canada

Introduction

- Patients with advanced cancer involving bone metastases frequently suffer skeletal-related events (SREs) and related morbidity and mortality¹.
- When treated with antiresorptive agents such as zoledronic acid (Z) or denosumab (D), cancer patients can develop iatrogenic hypocalcemia and hyperparathyroidism².
- Cholecalciferol or ergocalciferol are commonly recommended to mitigate these side effects and help prevent SREs, but the effectiveness of nutritional vitamin D repletion therapy is unclear, and vitamin D catabolism by CYP24A1 can frustrate attempts to adequately raise serum total 25-hydroxyvitamin D levels³.
- ERC is an FDA-approved therapy for secondary hyperparathyroidism in adults with stage 3 or 4 CKD and vitamin D insufficiency (serum total 25D <30 ng/mL)⁴.

Objective

- The objective of this interim analysis was to determine the ability of ERC to safely raise 25-hydroxyvitamin D₃ (25D₃) to a minimum of 40-60 ng/mL, a level postulated to reduce cancer mortality in patients with advanced breast or prostate cancer ⁵.

Methods

- This was an interim analysis of an ongoing multi-center, open-label, repeat-dose study with ERC.
- Eligible subjects were diagnosed with metastases in bone originating from breast or prostate cancer and were receiving ongoing therapy with Z or D. Subjects were aged ≥18 years, with life expectancy >12 months from the anticipated initiation of treatment with ERC. They had estimated glomerular filtration rate ≥15 mL/min/1.73 m², plasma intact parathyroid hormone (iPTH) ≥70 pg/mL for subjects taking <1200 IU/day vitamin D, serum calcium (Ca) <9.8 mg/dL, elemental Ca intake ≤1000 mg/day, vitamin D intake ≤2000 IU/day, and spot urine Ca:creatinine (Cr) ratio ≤0.25 g/g.
- Subjects began treatment with oral once-daily ERC 30 mcg (1 capsule).
 - After 4 weeks, the daily ERC dose was increased in 30 mcg (1 capsule) increments at 4-week intervals to a maximum of 300 mcg (10 capsules). After 4 weeks at the maximum dose, subjects entered the maintenance phase for a further 12 weeks of treatment.
 - Dosing was reduced or suspended for confirmed (two consecutive visits) serum Ca >10.3 mg/dL, serum phosphorus (P) >5.0 mg/dL, urine Ca:Cr >0.25, or plasma iPTH <15 pg/mL.
- Serum P and corrected serum Ca were measured every 2 weeks. Plasma iPTH was measured every 4 weeks by two-site chemiluminescent assay. Serum vitamin D metabolites were measured every 4 weeks by LC-MS-MS.
- Figures report data for 9 subjects who were treated with ERC for at least 12 weeks; 4 subjects withdrew from the study prior to this point. Significant differences from baseline values were calculated by t-test.

Results

Table 1. Demographics and Baseline Data

	Baseline Data for Enrolled Subjects	Baseline Data for Subjects In Study for 12 Weeks
Total number of subjects	13	9
Female	4	3
Male	9	6
African-American	5	3
Asian	1	1
White	7	5
	Mean (SD)	Mean (SD)
Age, yrs	66.7 (6.6)	66.3 (7.5)
Serum calcium, mg/dL	9.3 (0.6)	9.3 (0.4)
Serum phosphorus, mg/dL	3.4 (1.0)	3.4 (1.0)
Serum 25D ₃ , ng/mL	37 (10)	37 (12)
Serum 24,25D ₃ , pg/mL	2.3 (1.1)	2.6 (1.2)
iPTH, pg/mL	63 (44)	43 (17)

Figure 1. Change in mean (SD) serum total 25D₃

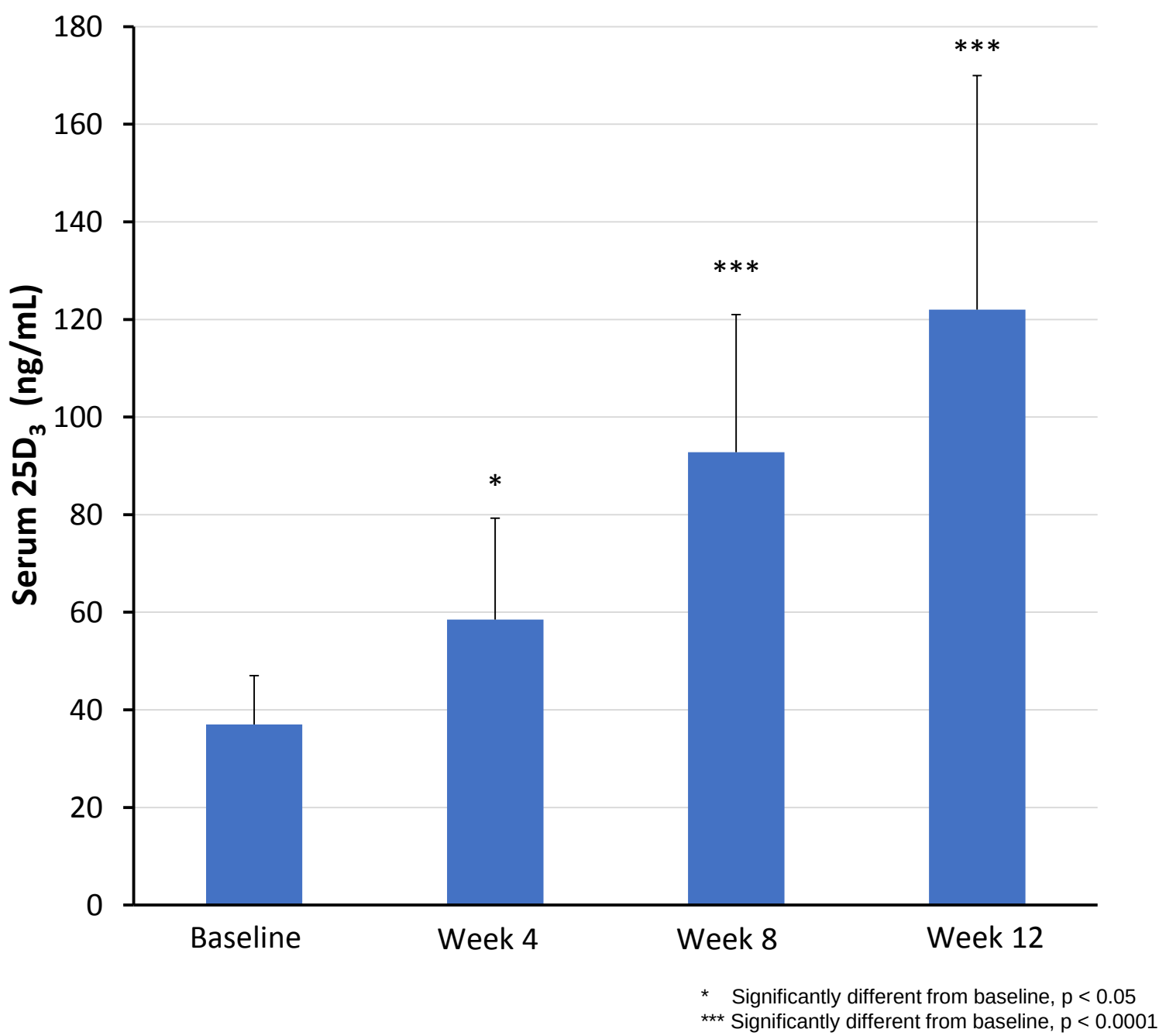


Figure 2. Mean (SD) ratio of serum 24,25D₃ to serum 25D₃

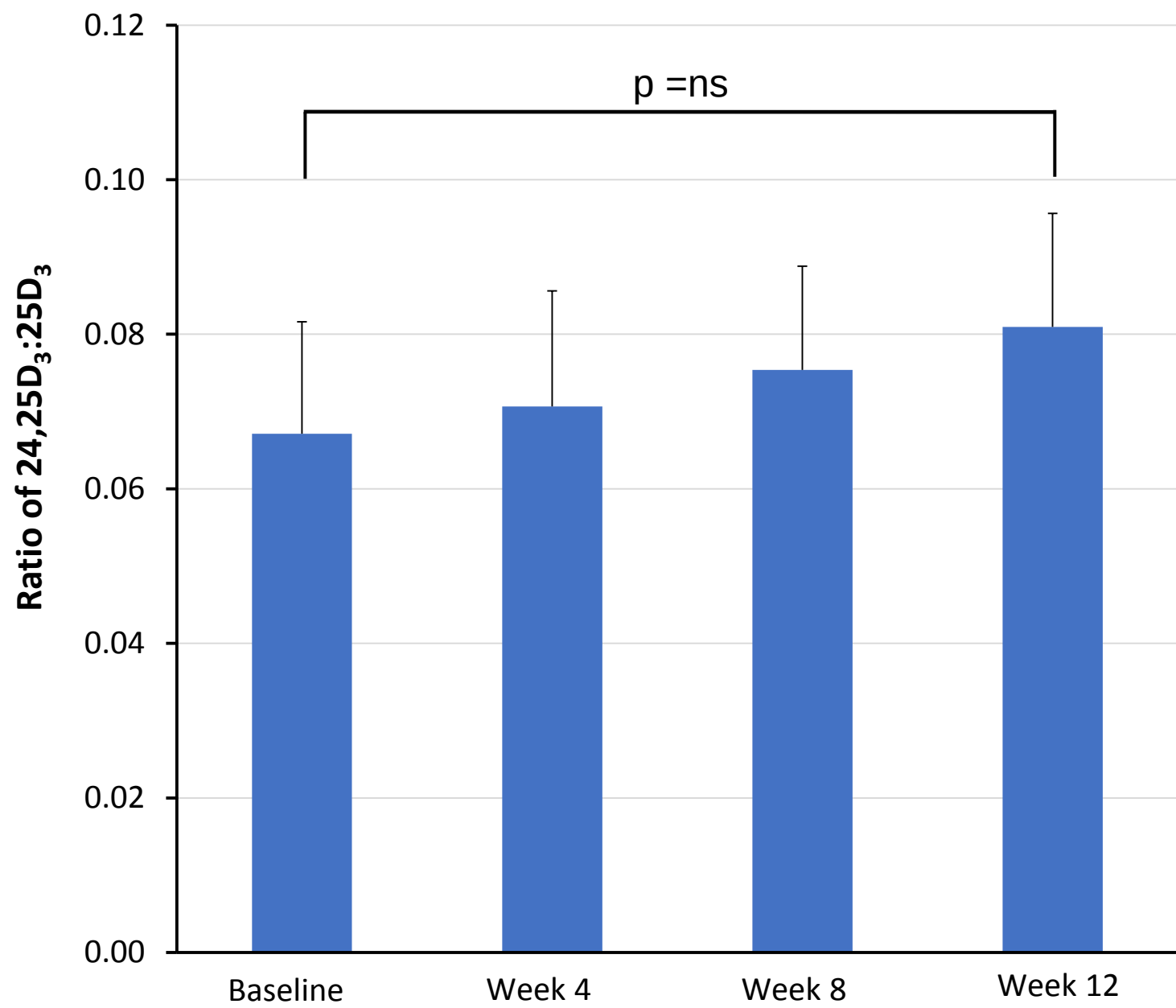


Figure 3. Change in mean (SD) serum calcium

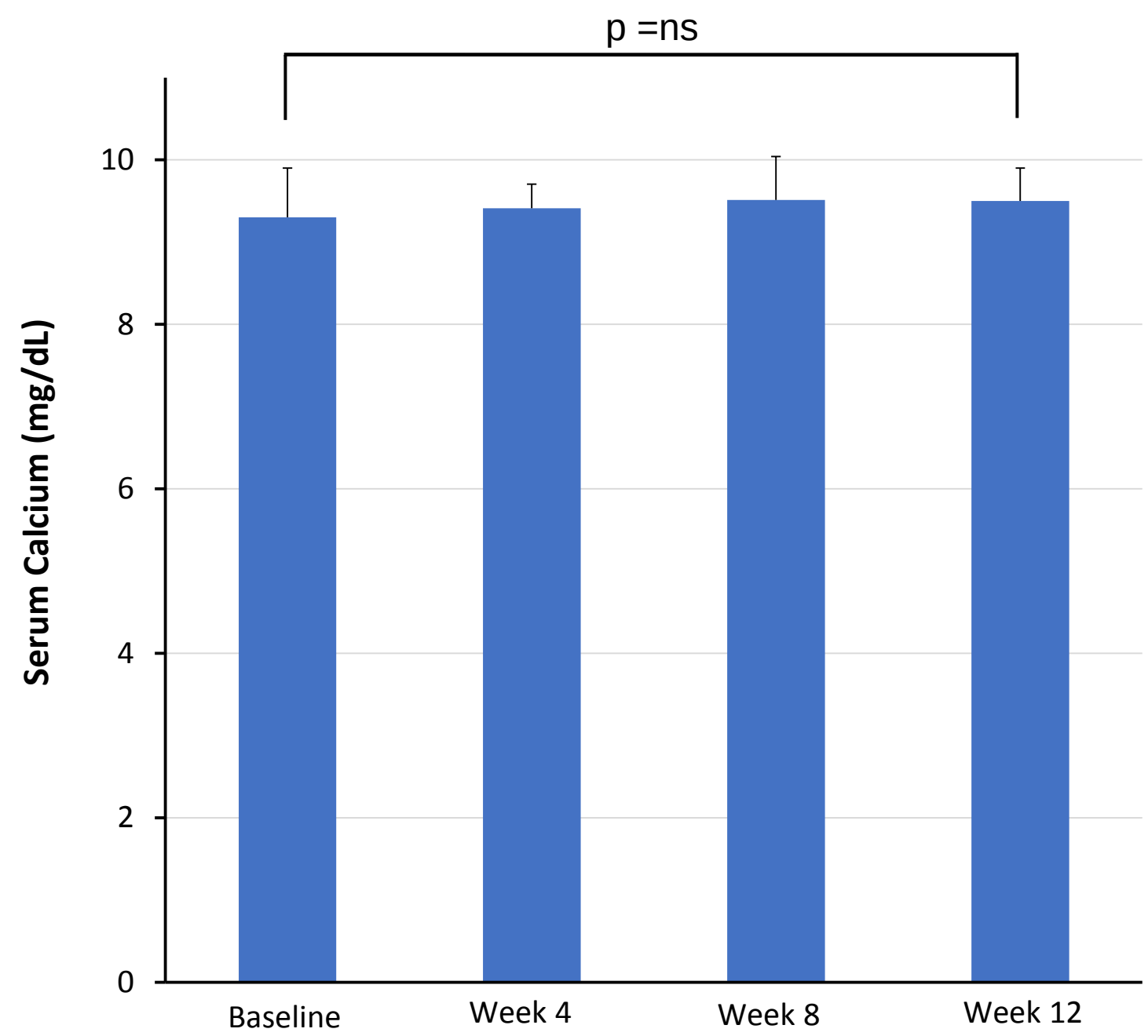


Figure 4. Change in mean (SD) serum phosphorus

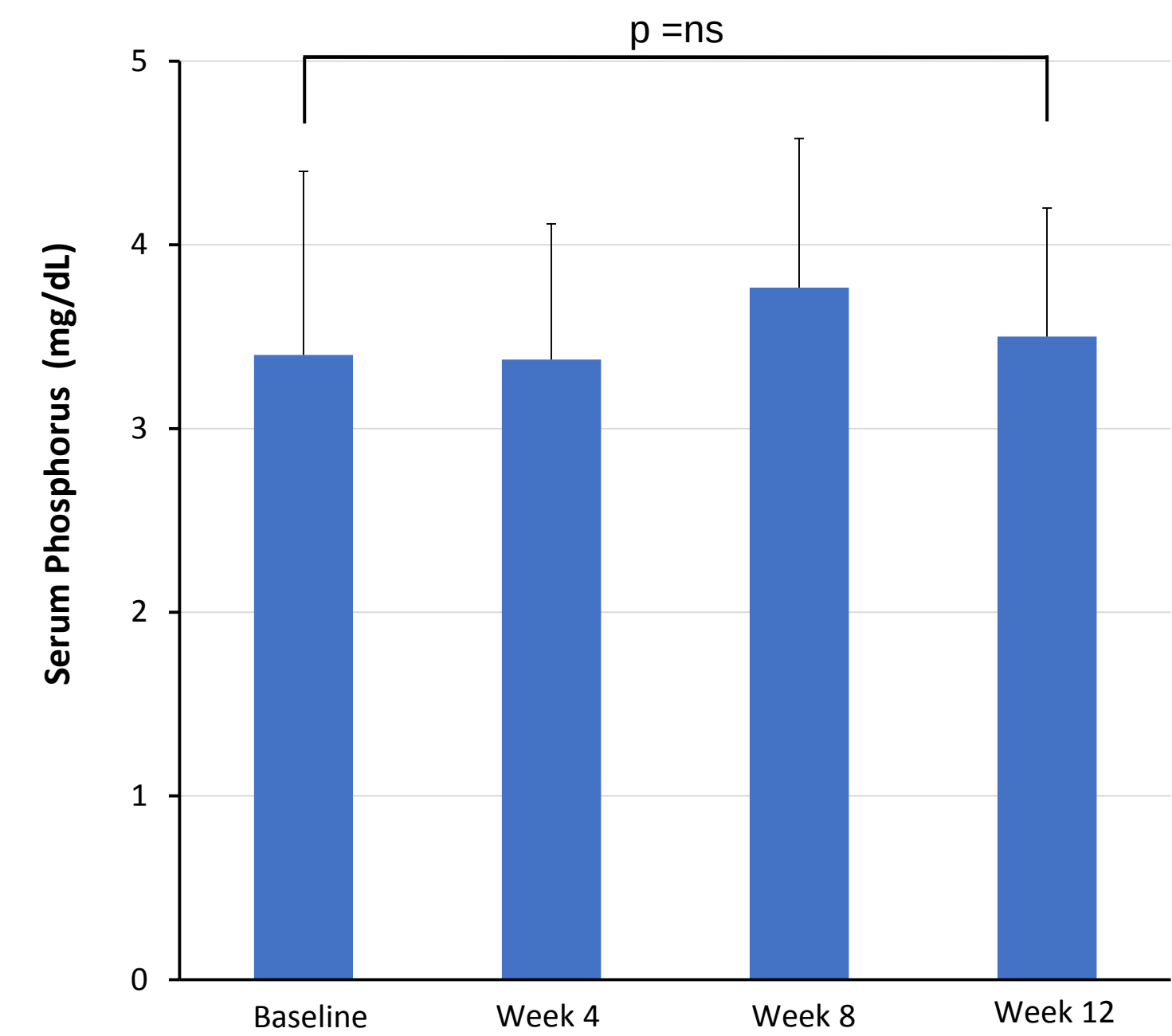
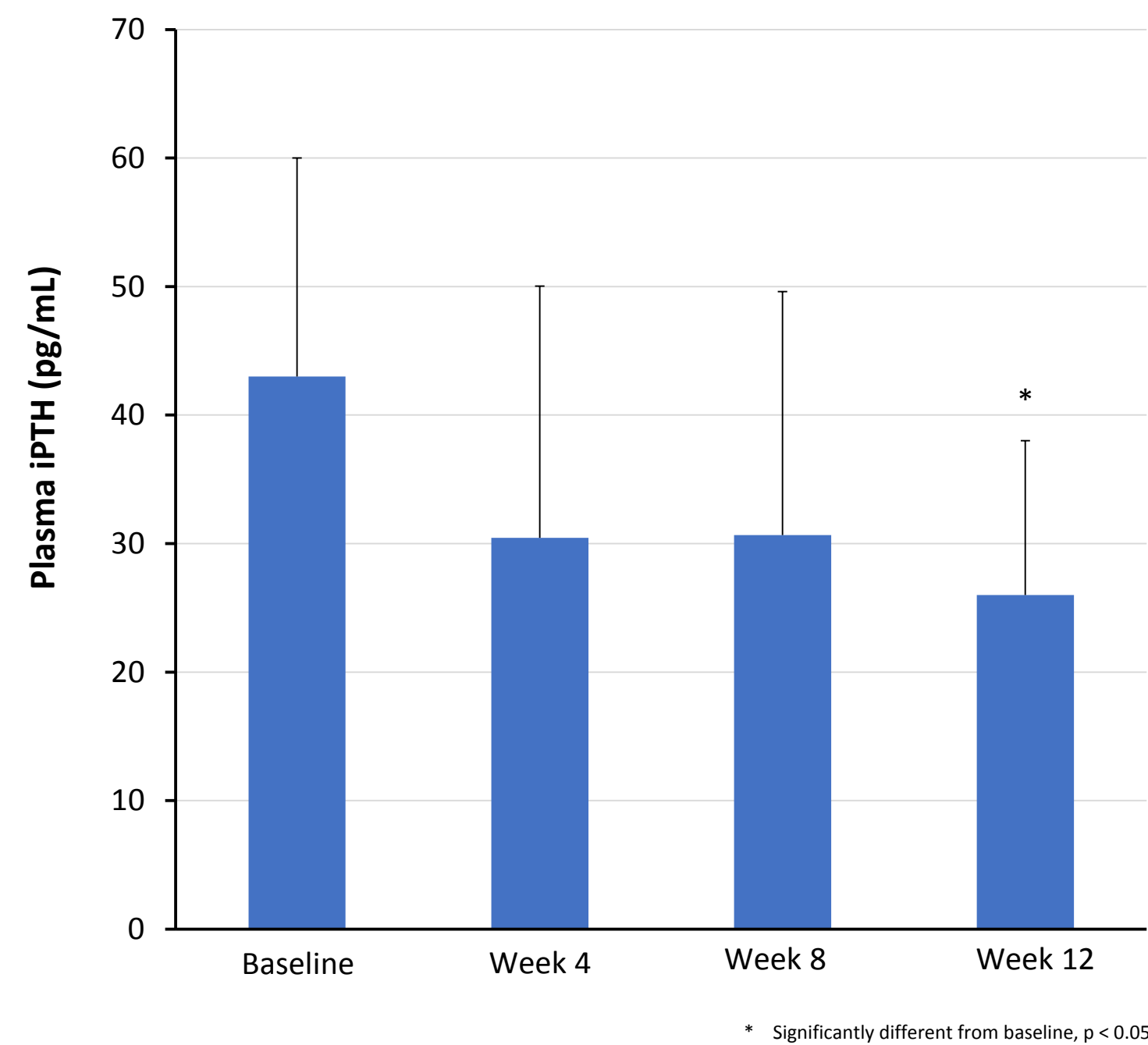


Figure 5. Change in mean (SD) plasma iPTH



Results Summary

- Nine subjects completed 12 weeks of treatment. Four subjects terminated participation prior to this point for the following reasons: withdrew consent (n=3); and, decreased platelet count (n=1).
- In the 9 subjects who completed 12 weeks of treatment:
 - Mean serum 25D₃ increased from 37±12 (SD) ng/mL at baseline to 122±48 ng/mL at the end of treatment (EOT)(p< 0.0001)(Figure 1). Values for 25D₃ at EOT ranged from 69 to 189 ng/mL.
 - Mean serum 24,25-dihydroxyvitamin D₃ (24,25D₃) increased approximately in proportion to mean serum 25D₃, from 2.6±1.2 ng/mL at baseline to 9.7±3.6 ng/mL at EOT (p< 0.0001). The ratio of 24,25D₃:25D₃ did not significantly change (Figure 2).
 - Mean corrected serum Ca and serum P did not significantly change during treatment with ERC (Figures 3 and 4). No hypercalcemia (confirmed serum Ca > 10.3 mg/dL) was observed during the treatment period.
 - Mean plasma iPTH decreased from 43±17 pg/mL at baseline to 26±13 pg/mL at EOT (p<0.05)(Figure 5).

Conclusions

- ERC treatment significantly increased mean serum 25D₃ and 24,25D₃ and reduced mean plasma iPTH.
- ERC treatment did not significantly increase serum Ca or P, or the ratio of serum 24,25D₃ to serum 25D₃, relative to baseline at any time during the 12-week treatment period.
- The lack of significant change in the ratio of 24,25D₃ to 25D₃ indicates that ERC treatment did not excessively increase the expression of cytochrome P-450 24 (CYP24A1), the vitamin D-induced enzyme in target tissues which catabolizes 25D₃ by 24-hydroxylation, yielding 24,25D₃.
- Gradual elevation of mean serum 25D with ERC to levels well over 100 ng/mL appears to be well-tolerated in patients with advanced breast or prostate cancer who are undergoing antiresorptive treatment with Z or D.
- Further clinical evaluation of ERC at doses of 90 mcg/day or higher is warranted in this patient population.

References

1. Brodowicz T, et al. *Cancer Treat Rev* 2017;61:23-34.
2. Chen F, Pu F. *Oncol Res Treat* 2016;39:453-459.
3. Jones G, et al. *J Lipid Res* 2014;55:13-31.
4. Sprague SM, et al. *J Nephro* 2016;44:316-325
5. Garland CF, et al. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-483.

Disclosures

Dr. Strugnelli, Dr. Ashfaq, Ms. Seidel, and Dr. Bishop are employees of OPKO Health Renal Division. Dr. Schwartz is a clinical investigator for OPKO Health Renal Division. Dr. Petkovich is a consultant for OPKO Health Renal Division.

FOR MORE INFORMATION PLEASE CONTACT:
Stephen A. Strugnelli, PhD, OPKO Health, Inc. 4400 Biscayne Blvd. Miami, FL 33137
Email: sstrugnelli@opko.com