

P-2018/15203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0004206**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 Islas Caimán, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8712** notificado electrónicamente el 24 de julio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 20 días el 19 de Octubre de 2020, 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 treinta (30) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Se ha modificado la reivindicación 1 especificar que el compuesto de 25-hidroxi vitamina D es 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃, mientras que el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia es que es denosumab.
- 1.2.** No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2, 9, 20 y 25.
- 1.3.** La reivindicación 7 (nueva reivindicación 6) especifica que el agente de liberación controlada es oleoso. Adicionalmente no se incluyen los componentes: emulsionante, potenciador de absorción y el agente estabilizante.
- 1.4.** La reivindicación 13 (nueva reivindicación 11) especifica que las características mencionadas corresponden a la segunda región.

- 1.5.** La reivindicación 14 (nueva reivindicación 12) se ha reestructurado para que quede claro la primera región es el núcleo y la segunda la externa.
- 1.6.** En la reivindicación 26 (nueva reivindicación 22) se ha especificado que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa, almidón glicolato de sodio, celulosa reticulada, polímeros reticulados, almidones reticulados y combinaciones de los mismos.
- 1.7.** La reivindicación 28 (nueva reivindicación 24) excluye la característica "de 10% a 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo".
- 1.8.** En la reivindicación 29 (nueva reivindicación 25) se ha especificado que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en gelatina, goma arábica, tragacanto, ácido algínico, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, HPMC, HPC, carboximetilcelulosa de sodio, PEG, PVA, polimetacrilato, polivinilcaprolactama y combinaciones de los mismos
- 1.9.** Se ha eliminado el literal a) de las reivindicaciones 30 a 34 (nuevas reivindicaciones 26 a 30).
- 1.10.** En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias han sido adecuadas.

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

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución 59669 de 2020.

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 un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad 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 cuanto a las objeciones formuladas por el examinador, se desea manifestar lo siguiente:

3.1. Indica el examinador que la reivindicación 1 no es clara, dado que menciona el enlace gramatical “comprende” varias veces. A fin de superar la objeción, esta reivindicación ha sido modificada para recitar: Una formulación farmacéutica para administración oral, caracterizada por una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D que es 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ y una segunda región que comprende un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia que es que es denosumab.

3.2. El examinador indica que las reivindicaciones 1, 5, 7, 9, 12 a 15, 19, 23 y 28, no son concisas ni claras al referir “un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia. A este respecto se solicita tener en cuenta que la reivindicación independiente especifica que dicho agente es denosumab, quedando clara la definición del mismo.

3.3. El examinador ha objetado que las reivindicaciones 7 y 26 a 29 no son concisas al presentar términos como “emulsionante”, “un potenciador de la absorción”, “un agente estabilizante”, “un desintegrante”, “un diluyente”, “un aglutinante”. Tal como se ha indicado previamente, no se incluyen los componentes: emulsionante, potenciador de absorción y el agente estabilizante en la reivindicación 7. Por su parte, la reivindicación 26 (nueva reivindicación 22) se ha especificado que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa, almidón glicolato de sodio, celulosa reticulada, polímeros reticulados, almidones reticulados y combinaciones de los mismos.

Con base en lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizó con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador.

4. Novedad

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de la reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US8426391 (D3).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en el documento D1 de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y
- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen. En el presente caso la reivindicación 1 recita:

Una formulación farmacéutica para administración oral, caracterizada por una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D que es 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ y una segunda región que comprende un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia que es que es **denosumab**.

Se llama la atención del examinador que D3 describe formulaciones de liberación modificada y describe bisfosfonatos y calcimiméticos como un agente secundario adicional. La nueva reivindicación restringe el segundo agente al **denosumab**.

En consecuencia, es posible establecer que la reivindicación 1 presentada en esta oportunidad es novedosa sobre el documento D3, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del pliego reivindicatorio a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US8426391 (D3) y US2013/0085121 (D4).

A este respecto, me permito decir 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.

Tal como ya se ha indicado, las reivindicaciones modificadas restringen el segundo agente al denosumab. El documento D3 describe formulaciones de liberación modificada y describe bisfosfonatos y calcimiméticos como un agente secundario adicional, mientras que el documento (D4) describe formulaciones que incluyen mezclas de gránulos que contienen cinacalcet y gránulos que contienen vitamina D. El examinador se refiere a D3 como la técnica anterior más cercana, formulando el problema técnico a resolver como cómo modificar la composición conocida de D3 para tratar simultáneamente hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario y/o enfermedad renal aguda. El examinador luego concluye que el tratamiento simultáneo de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario y/o enfermedad renal aguda se describe en el documento D4, que describe composiciones que contienen constituyentes de vitamina D y análogos de la misma, y cinacalcet en combinación, donde los dos agentes están en gránulos separados que son regiones diferentes.

Con respecto al arte previo, se resalta que éste no divulga ni sugiere la combinación de dichos agentes. Adicionalmente, tal como se presentó en la respuesta anterior, se

realizó un análisis intermedio para determinar la capacidad de ERC para aumentar de forma 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 avanzado de mama o próstata.

Los sujetos elegibles fueron diagnosticados con metástasis en los huesos originadas por cáncer de mama o próstata y estaban recibiendo terapia continua con Z o D. Los sujetos tenían 18 años de edad, con una esperanza de vida de >12 meses desde el inicio anticipado del tratamiento con ERC. Ellos tienen una estimación de la tasa de filtración glomerular ≥ 15 ml/min/1.73 m², la hormona paratiroidea intacta plasmática (iPTH) ≥ 70 pg/ml para sujetos que toman 1200 UI /vitamina D al día, calcio sérico (Ca) < 9,8 mg/dL, ingesta elemental de Ca ≤ 10000 mg/día, ingesta de vitamina D ≤ 20000 UI/día y orina puntual Ca: creatinina (Cr) relación ≤ 0.25 g/g. Los sujetos comenzaron el tratamiento con ERC oral una vez al día 30 mcg (1 cápsula). Después de 4 semanas, la dosis diaria de CER aumentó 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 ingresaron a la fase de mantenimiento durante otras 12 semanas de tratamiento. La dosis se redujo y se suspendió a suero confirmado (dos visitas consecutivas) Ca > 10.3 mg/dL, fósforo sérico (P) > 5.0 mg/dL, orina Ca: Cr > 0,25, o plasma iPTH < 15 pg/mL. El suero P y suero corregido con se midió cada dos semanas. El plasma iPTH se midió cada 4 semanas mediante un ensayo quimio luminiscente de dos sitios. Los metabolitos séricos de vitamina D se midieron cada 4 semanas por 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 basales se calcularon mediante la prueba-t. Se han obtenido los siguientes resultados:

Tabla 1. Información demográfica y línea base

	Datos de referencia para sujetos inscritos	Datos de referencia para sujetos en estudio durante 12 semanas
Número total de sujetos	13	9
Femenino	4	3
Masculino	9	6
Afro-Americanos	5	3
Asiáticos	1	1
Blancos	7	5

	Media (SD)	Media (SD)
Edad, años	66,7 (6,6)	66,3 (7,5)
Suero de calcio, mg/dL	9,3 (0,6)	9,3 (0,4)
Suero de fosforo mg/dL	3,4 (1,0)	3,4 (1,0)
Suero 25D₃, ng/mL	37 (10)	37 (12)
Suero 24, 25D₃, pg/mL	2,3 (1,1)	2,6 (1,2)
iPTH, pg/mL	63 (44)	43 (17)

Nueve sujetos completaron 12 semanas de tratamiento. Cuatro sujetos terminaron su participación antes de esto por las siguientes razones: retiró el consentimiento (n=3); y, disminución del recuento de plaquetas (n=1)

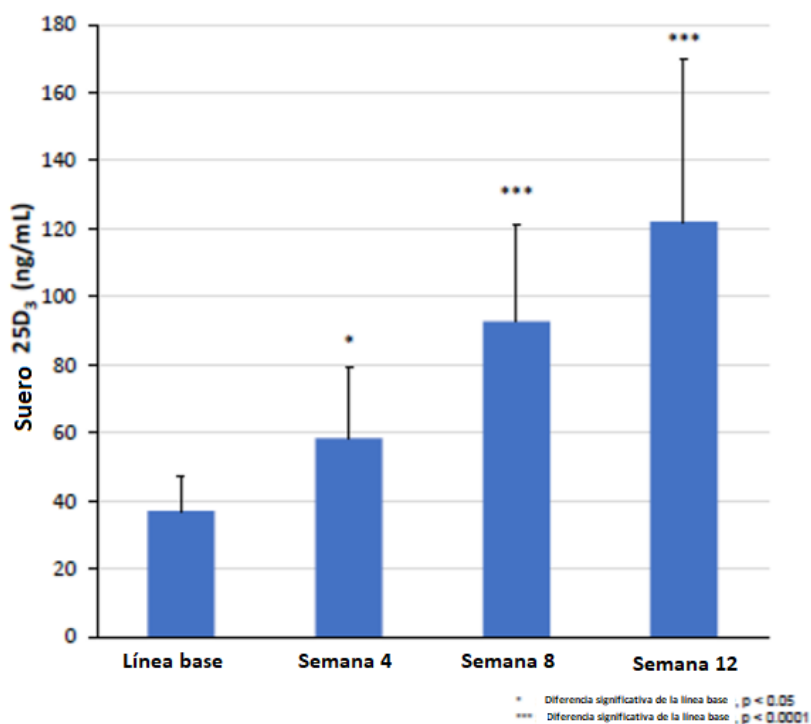


Figura 1. Cambio en la media (SD) del suero total 23D₃

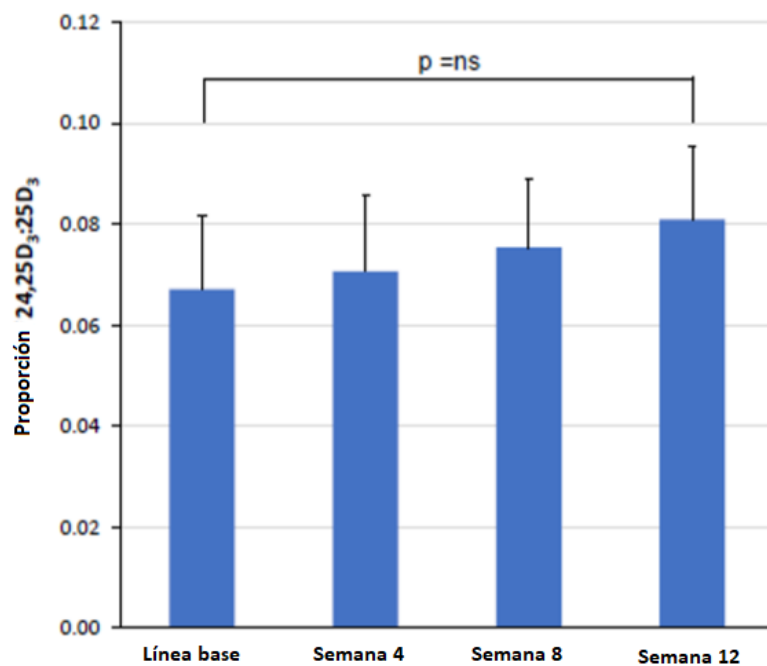


Figura 2. Proporción de la media (SD) del suero total 24,25D₃ a suero 25D₃

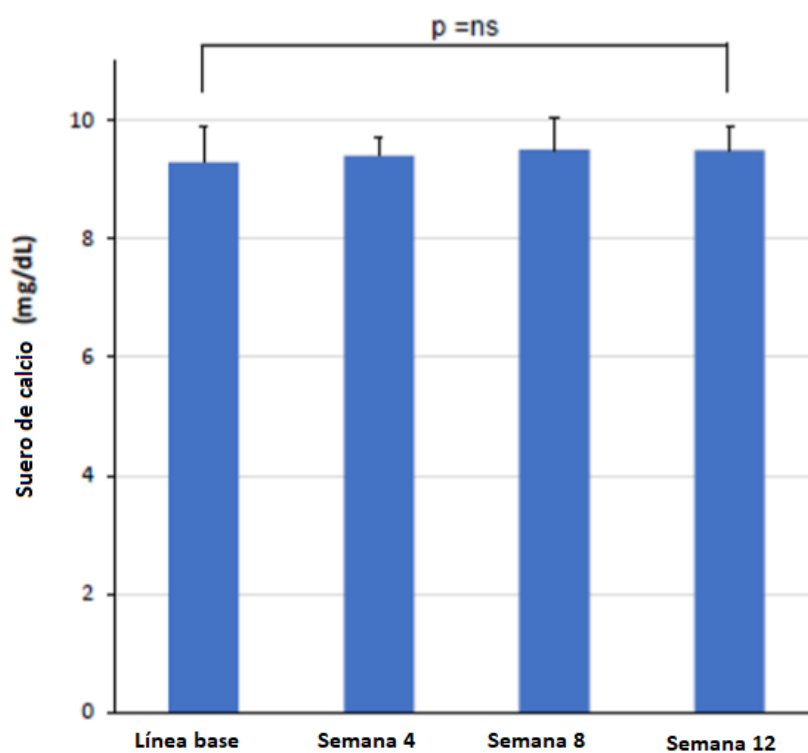


Figura 3. Cambio en la media (SD) del suero de calcio

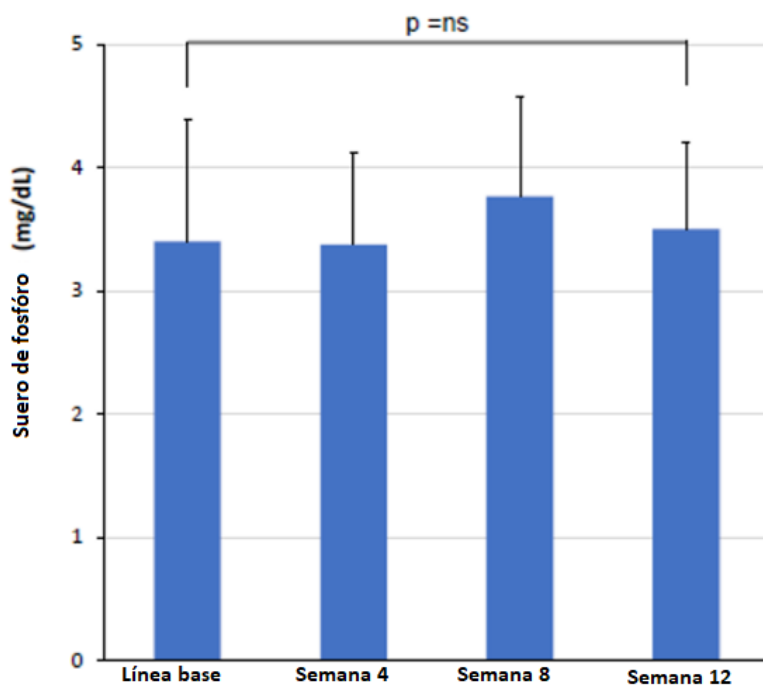


Figura 4. Cambio en la media (SD) del suero de fosforo

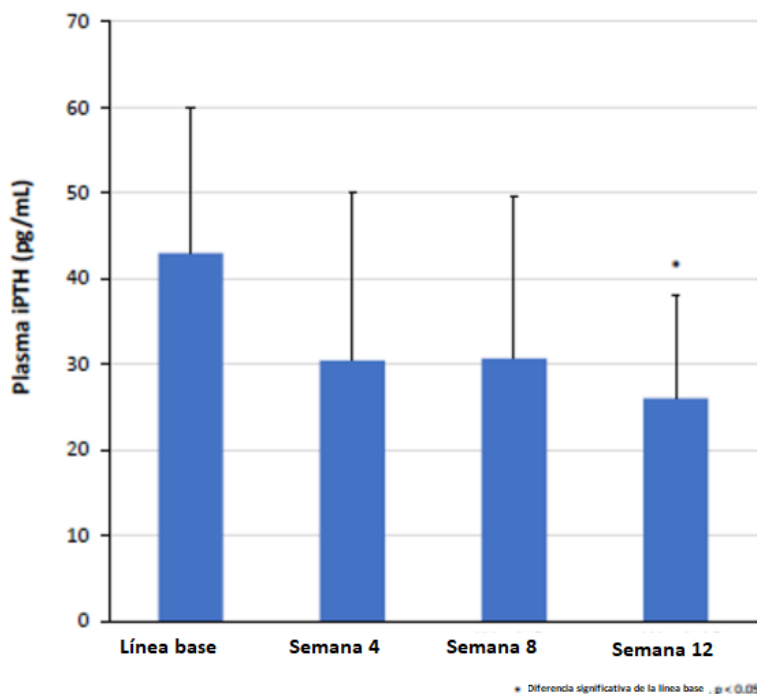


Figura 5. Cambio en la media (SD) del plasma iPTH

En los 9 sujetos que completaron 12 semanas de tratamiento:

- La media de $25D_3$ en suero 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 $25D_3$ en EOT variaron de 69 a 189 ng/ml.
- El suero medio 24,25-dihidroxitamina D_3 ($24,25D_3$) aumentó aproximadamente en proporción al suero medio $25D_3$, de $2,6 \pm 1,2$ ng/ml al inicio del estudio a $9,7 \pm 3,6$ ng/ml en EOT ($p < 0,0001$). La relación de $24,25D_3$: $25D_3$ no cambió significativamente (Figura 2).
- El suero corregido medio Ca y el suero P no cambiaron significativamente durante el tratamiento con ERC (Figuras 3 y 4). No se observó hipercalcemia (suero confirmado de Ca $> 10,3$ 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 a EOT ($p < 0,05$) (Figura 5)

En vista de lo anterior, es posible establecer que el tratamiento con ERC aumentó significativamente el suero medio $25D_3$ y $24,25D_3$ y redujo la iPTH plasmática media. Por su parte, el tratamiento ER no aumentó significativamente el Ca u O en suero, ni la proporción de suero $24,25D_3$ en relación con el valor basal en ningún 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 vitamina D en los tejidos diana que cataboliza $25D_3$ por 24-hidroxilación, cediendo $24,25D_3$. Por su parte, la evaluación gradual del suero medio $25D_3$ con ERC a niveles superiores a 100 ng/ml parece ser tolerada por la voluntad en pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata que están en tratamiento antirresortivos con Z o D.

Como lo enseña la presente solicitud, uno de los efectos secundarios más importantes e inmediatos de los agentes antirresortivos es la hipocalcemia. Los datos adjuntos evidencian la administración segura de un calcifediol de liberación prolongada (ERC) a pacientes con cáncer que toman agentes antirresortivos, ácido zoledrónico o denosumab, sin conducir al efecto secundario adverso de la hipocalcemia, ver la figura 3 y Resumen de Resultados (tercera viñeta rojo). Así, la formulación reivindicada logra un efecto: el tratamiento de pacientes con un agente antirresortivo sin el efecto secundario de la hipocalcemia.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D3 y D4 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado en esta oportunidad, ni demuestran las ventajas de la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre el estado del arte.**

6. Conclusión

Con 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;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

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 treinta (30) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0004206

Recibo: 20-95448

Fecha: 25/11/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 469356

CUS: 810733412

Patente PCT

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE 25-HIDROXI VITAMINA D?

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	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000