

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

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: US 62/034,604 07 de agosto de 2014

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de mayo de 2020, bajo el número NC2017/0002081, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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° NC2017/0002081 del 19 de mayo de 2020.

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])

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser



Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0002081 el 1 de marzo de 2017, tituló la invención como: “TERAPIA ADJUNTIVA CON 25-HIDROXI VITAMINA D”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIRRESORTIVO CON 25-HIDROXI VITAMINA D”

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1 a 15 no son claras cuando reclaman una combinación, pero este término resulta ambiguo con respecto al tipo de invenciones que reclaman dos o más activos como lo es una composición o un kit de partes. Se requiere definir si la invención corresponde a una composición o a un kit de partes, de acuerdo a la materia que se encuentre debidamente sustentada en la descripción.

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

La descripción de la presente invención no cumple con el requisito de suficiencia 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 el capítulo reivindicatorio.

De acuerdo a la información contenida en el capítulo descriptivo, no se evidencia el desarrollo de una invención relacionada con una combinación que pueda ser patentable, como lo sería el desarrollo de una composición o de un kit de partes. En los ejemplos 6 a 8, se menciona que la administración de denosumab se realiza cada 4 semanas ; en los ejemplos 9 a 11 se menciona que la administración de denosumab o de ácido zoledrónico se realiza “de acuerdo con la norma típica de cuidado para la condición de cada paciente”. Lo anterior se encuentra lejos de ser un kit de partes sustentado de manera completa y adecuada.

4. Argumentos de las Oposiciones

Argumentaciones de PROCAPS S.A

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



Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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 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 fractura 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 con 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 con 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° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

5. 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
D3	US2013263297	METHODS OF TREATING CANCER	03 de octubre de 2013
D4	US2009104206	BONE MICROENVIRONMENT MODULATED MIGRAINE TREATMENTS	23 de abril de 2009
D5	US20090176748	“METHODS AND COMPOSITIONS FOR CONTROLLED RELEASE ORAL DOSAGE OF A VITAMIN D COMPOUND”	09 de julio de 2009

El documento D1¹ divulga una composición que comprende vitamina D y ácido zoledrónico (Pág. 10)

El documento D3² divulga una combinación de vitamina D con denosumab y su relación en el incremento de la actividad RANKL (Fig. 17)

El documento D4³ divulga la administración de vitamina D en pacientes medicados con raloxifeno y su relación con el aumento de la actividad RANKL (Párr. [0121])

El documento D5⁴ divulga una formulación de liberación controlada de vitamina D (Párr. [0033] a [0116])

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en “Una combinación farmacéutica que comprende (a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D y (b) 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,

1https://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=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20131003&CC=US&NR=2013263297A1&KC=A1
3https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090423&CC=US&NR=2009104206A1&KC=A1
4https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009176748A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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”. (Radicado N° NC2017/0002081 del 19 de mayo de 2020)

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

Características esenciales	D1	D5
Combinación farmacéutica que comprende	Kit y composición farmacéutica que comprende	Composición de liberación controlada que comprende
Una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D	Calcidiol (KIT 5) (Pág. 10)	25-hidroxivitamina D
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	Ácido zoledrónico (KIT 5) (Pág. 10)	Bifosfonatos (Párr. [0113])

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-hidroxivitamina D y ácido zoledrónico para reducir riesgo de hipocalcemia en pacientes administrados con agentes antirresortivos (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-hidroxivitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida.

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

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxivitamina D ya está divulgada en el documento D5 que se refiere a una composición de liberación controlada (Resumen), mediante el desarrollo de una matriz compuesto por la mezcla de diversas ceras (Párr. [0067] y [0068]) que comprende 25-hidroxivitamina D (Párr. [0090] a [0093]) en combinación con un segundo activo dentro de los que se seleccionan compuestos bifosfonatos (Párr. [0113])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D como lo divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxivitamina D con el fin de evitar riesgo de hipocalcemia como la divulgada en D1; para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Se hace

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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.^{5,6}

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

La reivindicación 1 consiste en “Una combinación farmacéutica que comprende (a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D y (b) 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”. (Radicado N° NC2017/0002081 del 19 de mayo de 2020)

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D5
Combinación farmacéutica que comprende	Combinación farmacéutica que comprende (Fig. 17)	Composición de liberación controlada que comprende
Una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D	Vitamina D	25-hidroxivitamina D
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	denosumab	Bifosfonatos (Párr. [0113])

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga combinaciones que comprenden vitamina D y denosumab (Fig. 17)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D3 consiste en que la formulación de vitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida.

5OLMOS, 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.
6 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° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

El efecto que se logra con la liberación sostenida de 25-hidroxitamina D es que se mantienen niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D, dado que del documento D3 se conoce que altas concentraciones de vitamina D disminuye el efecto inhibidor de la proteína RANKL del denosumab

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición del documento D3 para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D, evitando de esta forma una actividad aumentada de la proteína RANKL?

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D ya está divulgada en el documento D5 que se refiere a una composición de liberación controlada (Resumen), mediante el desarrollo de una matriz compuesto por la mezcla de diversas ceras (Párr. [0067] y [0068]) que comprende 25-hidroxitamina D (Párr. [0090] a [0093]) en combinación con un segundo activo dentro de los que se seleccionan compuestos bifosfonatos (Párr. [0113])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxitamina D como lo divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxitamina D con el fin de mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxitamina D como la divulgada en D3; para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

La reivindicación 1 consiste en “Una combinación farmacéutica que comprende (a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxitamina D y (b) 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”. (Radicado N° NC2017/0002081 del 19 de mayo de 2020)

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D5
Combinación farmacéutica que comprende	Empleo de calcitonina en regulación de niveles de calcio en osteoclastos y necesidad de regular el contenido de vitamina D para evitar aumento de actividad de la proteína RANKL (Resumen, Párr. [0121])	Composición de liberación controlada que comprende
Una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxitamina D		25-hidroxitamina D
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,		Bifosfonatos (Párr. [0113])

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, taflupósido, tenipósido, tioguanina, ácido retinoico, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos		
--	--	--

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el empleo de calcitonina y diversos agentes antirresortivos en la regulación de calcio en procesos de formación osea y el efecto de la interacción con la vitamina D (Párr. [0121]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las combinaciones y estudios divulgados en D4 consiste en que la formulación de vitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida.

El efecto que se logra con la liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D es que se mantienen niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxivitamina D, dado que del documento D4 se conoce que altas concentraciones de vitamina D aumentan la actividad de la proteína RANKL (Párr. [0121])

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición del documento D4 para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxivitamina D, evitando de esta forma una actividad aumentada de la proteína RANKL?

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxivitamina D ya está divulgada en el documento D5 que se refiere a una composición de liberación controlada (Resumen), mediante el desarrollo de una matriz compuesto por la mezcla de diversas ceras (Párr. [0067] y [0068]) que comprende 25-hidroxivitamina D (Párr. [0090] a [0093]) en combinación con un segundo activo dentro de los que se seleccionan compuestos bifosfonatos (Párr. [0113])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxivitamina D como lo divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxivitamina D de acuerdo a las enseñanzas del documento D4 con el fin de mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxivitamina D; para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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

7. 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
D3	US2013263297	1 a 15	Nivel Inventivo
D4	US2009104206	1 a 15	Nivel Inventivo
D5	US20090176748	1 a 15	Nivel inventivo

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que *“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”,

Esta Oficina responde que la suficiencia de la descripción de manera que una persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar la invención es un requisito que debe cumplir una invención en la que se pretenda obtener el beneficio de patente y en este caso el capítulo descriptivo no permite observar las condiciones o modalidades específicas en que se pueda desarrollar una composición que comprenda vitamina D y un segundo agente, tal como la composición reclamada en la presente invención. Se reitera que los ejemplos 6 a 8 del capítulo descriptivo mencionan que la administración de denosumab se realiza cada 4 semanas y que en los ejemplos 9 a 11 se menciona que la administración de denosumab o de ácido zoledrónico se realiza “de acuerdo con la norma típica de cuidado para la condición de cada paciente”, y que lo anterior no corresponde a un kit de partes sustentado de manera completa y adecuada..

El solicitante argumenta que *“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”.*

Este Despacho responde que el documento D1 ya divulga la combinación específica de calcidiol (25-hidroxivitamina D) y un agente antirresortivo (KIT 5, Pág. 10) y en combinación con las enseñanzas del documento D3 donde sugiere la administración de la 25-hidroxivitamina D en una formulación de liberación controlada, lleva a la persona versada en la materia a la combinación de una formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D con un agente antirresortivo.

Con respecto al argumento según el cual *“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”*



Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

Esta Oficina responde que le asiste la razón al solicitante en cuanto a que el documento D2 no divulga la liberación controlada de calcifediol. Sin embargo se ha encontrado que en el estado de la técnica si existen motivaciones para preparar formulaciones de liberación controlada de calcifediol como se puede evidenciar en el análisis de nivel inventivo para la presente solicitud.

En cuanto al argumento según el cual *“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”.*

La Oficina responde que los documentos que en el anterior examen de patentabilidad corresponden a las referencias 3 y 4 (OLMOS et al y AREKAT et al) sugieren la combinación con vitamina D; para prevenir riesgo de hipocalcemia; en pacientes que deben ser administrados con agentes antirresortivos, y pese a que estos documentos no sugieren una liberación modificada, en el estado de la técnica ya se conoce la liberación controlada de 25-hidroxivitamina D con el fin de mantener los niveles plasmáticos de dicha vitamina como se evidencia en el documento D3.

Ante el argumento del solicitante según el cual *“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*



Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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". Esta oficina reitera que el documento D3 ya proporciona una motivación para mantener los niveles sanguíneos de la 25-hidroxivitamina D mediante una formulación de liberación sostenida.

Con respecto al estudio adjuntado por el solicitante en el cual se concluye que las combinaciones de agentes antirresortivos con 25-hidroxivitamina D disminuyen el riesgo de hipocalcemia, esta Oficina indica que este efecto ya se conoce en las combinaciones de agentes antirresortivos y 25-hidroxivitamina D como se evidencia de las enseñanzas del documento D1 y de las referencias 3 y 4.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0002081		1°		2°		3°	x	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				Prioridad		Presentación			
07/08/2014				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, Controlled release, “25-hydroxy vitamin D”, antiresorptive agents, RANKL protein, calcium regulation, Parathyroid hormone.
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	Olmos. 2012	2012	1 a 15	Págs. 4491 a 4497	Y
	WO2008116133	25/09/2008	1 a 15	Pág. 10	Y
	Arekat. 2002	2002	1 a 15	Págs. 267 a 271	Y
	KR20120005228	16/01/2012	-	-	A
EPO	US20090176748	09/07/2009	1 a 15	(Párr. [0033] a [0116])	Y
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
	US2013263297	03/10/2013	1 a 15	(Fig. 17)	Y
	US2009104206	23/04/2009	1 a 15	(Párr. [0121])	Y

Oficio N° 1041 de 2 de febrero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

JPO USPTO	US2013085125	04/04/2013	-	-	A
JPO	JP2005528383	22/09/2005	-	-	A
	WO2014143941	18/09/2014	-	-	A
	JP2009525985	16/07/2009	-	-	A
	JP2007505108	08/03/2007	-	-	A
SIPO	CN101668532	10/03/2010	-	-	A
	CN101668517	10/03/2010	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		OLMOS, J. (2012) "Effects of 25-Hydroxyvitamin D 3 Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate", <i>JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM</i> , 97 (12)			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		AREKAT, MR.(2002) "Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient", <i>JOURNAL OF CLINICAL DENSITOMETRY</i> , HUMANA PRESS, TOTOWA, NJ 5 (3):			
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (04/01/2021)					
Examinador: RODOLFO CADENA AMAYA					