

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Señores
OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE 25-HIDROXI VITAMINA D”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/052866

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de febrero de 2016.

PRIORIDAD: US,14/866,155, 25 de septiembre de 2015.

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 25 de noviembre de 2020, bajo el número NC2018/0004206, 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 30 del radicado N° NC2018/0004206 del 25 de noviembre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar un enfoque alternativo para la suplementación actualmente disponible de la vitamina D en los pacientes con cáncer y en los pacientes tratados con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia (pág. 15, lín. 16 a 20).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio un método para el tratamiento o la prevención de la hipocalcemia iatrogénica y/o el hiperparatiroidismo secundario en un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D al paciente, administrar una formulación farmacéutica que comprende (a) una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y (b) una segunda región que comprende un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia, opcionalmente cinacalcet o un anticuerpo monoclonal como denosumab (pág. 16, lín. 1 a 11; pág. 18, lín. 5).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)



Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

- La reivindicación 1 no es clara, porque refiere “una primera región” y “una segunda región”, donde este término no permite determinar a qué tipo de composición farmacéutica corresponde la invención. Se sugiere al solicitante definir con claridad y de manera técnica la clase de formulación que desea reclamar.
- Las reivindicaciones 1, 4, 10 a 13, 20, 21, 24 y 26 a 30 no son claras al mencionar “un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia” porque esta es una referencia al uso. Por lo tanto, se sugiere eliminar esta expresión.
- En la reivindicación 1 se repite la expresión “que es”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 3, 14, 24 y 25 utilizan la expresión “al menos”, que es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado del arte. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- La reivindicación 4 no es clara al referir “un excipiente farmacéuticamente aceptable”, porque esto es un término funcional que no define la formulación. Se sugiere sustituirlo por los nombres químicos de estos excipientes.
- Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras al mencionar “una matriz”, “una matriz de cera” y “un agente oleoso de liberación controlada”, ya que estos no definen la composición de la matriz o del agente oleoso y por lo tanto resulta en un término ambiguo del que se pueden derivar muchas interpretaciones. Se sugiere caracterizar la matriz y el agente oleoso por los nombres químicos de su(s) componente(s), según sustento.
- La reivindicación 25 presenta una dependencia de la reivindicación 28, lo cual no correspondería. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

3.2. 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 manera de llevar a cabo la invención, puesto no se evidencian composiciones que comprendan i) una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y ii) una segunda región que comprende un agente que es denosumab, así también, los ensayos solo muestran la administración de 25-hidroxi vitamina D de liberación prolongada y denosumab de forma concomitante, pero no en una única composición (ejemplos 6 y 8 a 11), por lo cual, lo que se sustenta en la descripción es un método de tratamiento y no una composición farmacéutica que presente las características reclamadas en la reivindicación 1, teniendo en cuenta que, entre otras cosas se reclama una formulación que comprende un anticuerpo monoclonal como el denosumab para administración oral, lo cual no está sustentado de ninguna manera.

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:



Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Grupo inventivo 1: Una formulación farmacéutica que comprende 25-hidroxivitamina D y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia que es denosumab (reivindicaciones 1 a 20 y 22 a 30).

Grupo inventivo 2: Una formulación farmacéutica que comprende 25-hidroxivitamina D y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia que es cinacalcet (reivindicación 21 a 30).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de febrero de 2016 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US8426391	“Treating vitamin D insufficiency and deficiency with 25- hydroxyvitamin D2 and 25- hydroxyvitamin D3”	23 de abril de 2013
D5	US2009258052	“Compounds and methods for altering bone growth”	15 de octubre de 2010

El documento D3¹ divulga composiciones orales de liberación sostenida para tratar insuficiencia de 25-hidroxivitamina D y deficiencia en un paciente (resumen).

El documento D5² divulga composiciones y métodos para promover el crecimiento óseo, en donde se administra un agente antiresortivo (resumen; pág. 9, párr. [0106]).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación farmacéutica para administración oral, caracterizada (...)” (Radicado N° NC2018/0004206 del 25 de noviembre de 2020).

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

Características esenciales	D3	D5
Una formulación farmacéutica para administración oral, caracterizada por	Formulación oral que incluye	Composiciones para administración oral que comprenden (pág. 6, párr. 0078):
una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D que es	25-hidroxivitamina D ₂ / 25-hidroxivitamina D ₃ de liberación controlada, en concentraciones	Análogos de vitamina D (pág. 9, párr. [107]).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038134147/publication/US8426391B2?q=US8426391>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/041164197/publication/US2009258052A1?q=us2009258052>

Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D3 y	de 1 a 50 µg por unidad de dosis (col. 6, lín. 21 a 40).	
una segunda región que comprende un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia que es que es denosumab.	En combinación con otro agente terapéutico por ejemplo un bifosfonato, la concentración depende del estado de la enfermedad (col. 10, lín. 25 a 40).	Un agente antirresortivo como denosumab (pág. 9, párr. [107]).

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación oral que incluye 25-hidroxivitamina D2/ 25-hidroxivitamina D3 de liberación controlada, en concentraciones de 1 a 50 µg por unidad de dosis (col. 6, lín. 21 a 40), en combinación con otro agente terapéutico por ejemplo un bifosfonato, la concentración depende del estado de la enfermedad que se desee tratar (col. 10, lín. 25 a 40), la composición es útil para mantener las concentraciones sanguíneas de la 25-hidroxivitamina D (>30 ng/mL), disminuir las interrupciones en el metabolismo de la vitamina D y los problemas relacionados con la homeostasis de la hormona paratiroidea, calcio y fosforo, también disminuye el riesgo de efectos secundarios graves asociados con la administración de suplementos de vitamina D como su toxicidad (col. 4, lín. 25 a 36).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que comprende denosumab.

No hay efecto asociado al incluir denosumab, porque la administración de 25-hidroxivitamina D y denosubam concomitantemente como lo enseña la presente invención corresponde a un método de tratamiento, en el que la 25-hidroxivitamina D es un suplemento que ayuda a disminuir los efectos secundarios de fármacos como denosumab, pero la solicitud no divulga una única composición que comprenda denosumab y 25-hidroxivitamina D, teniendo en cuenta también, el efecto técnico no demostrado de adecuar un anticuerpo monoclonal como el denosumab en una formulación sólida para administrar por vía oral, de manera que, no hay un efecto relacionado a la formulación farmacéutica que se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en el documento D3 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, incluir denosumab para obtener una formulación con un suplemento de vitamina D, ya está divulgado en el documento D5 que se refiere composiciones para administración oral que comprenden, análogos de vitamina D y un agente antirresortivo como denosumab (pág. 6, párr. [0078]; pág. 9, párr. [0107]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir denosumab del documento D5 en la composición del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona el uso de una matriz lipofílica de cera para lograr la liberación controlada de la 25-hidroxivitamina D, este activo va disperso en un aglutinante de cera por ejemplo, cera de abejas, cera blanca, con adición opcional de aceites, lo que genera que la formulación se desintegre lentamente en los fluidos intestinales y se logre una liberación gradual de la 25- hidroxivitamina D, adicionalmente las composiciones pueden ser presentadas en capsulas de gelatina blanda y duras u otras formulaciones usadas para crear recubrimientos entéricos (col. 8, lín.37 a 53).

Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 y 22 a 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen 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
D3	US8426391	1 a 20 y 22 a 30	Nivel inventivo
D5	US2009258052	1 a 20 y 22 a 30	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D3

El solicitante argumenta que el documento D3 no revela la invención porque “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.”

Se aclara que el documento D3 es el estado del arte más cercano a la invención porque a pesar de que no sugiere en este caso el agente denosumab, si enseña que la 25-hidroxitamina D de liberación controlada puede ir acompañada en la misma formulación, de otro agente activo, dentro de los cuales refiere los bifosfonatos, que son agentes que en su administración aumentan el riesgo de hipocalcemia tal como lo hace el denosumab, por lo cual se entiende la funcionalidad de combinar en una misma formulación estos activos con el suplemento de vitamina D que compensa los efectos secundarios (hipocalcemia) de estos fármacos (p.e. bifosfonatos, denosumab). Adicionalmente, no existe sustento por parte de la presente solicitud de composiciones para administración oral que comprendan 25- hidroxivitamina D y denosumab. Por lo tanto, el documento D3 se sigue considerando como adecuado en el presente estudio.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta reiteradamente que el arte previo no es apto para el examen y en relación presenta algunos resultados de la invención refiriendo como efecto logrado “se realizó un análisis intermedio para determinar la capacidad de ERC para aumentar de forma segura la 25-hidroxitamina 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.”

Se aclara que el efecto que el solicitante refiere de obtener concentraciones de 25-hidroxitamina D óptimas se obtuvo tras administrar una formulación de calcifediol de liberación controlada (ERC) (ej. 3 a 5) por ejemplo cuando los pacientes ya se encontraban en un tratamiento para el cáncer (ej. 6 a 11), en estas demostraciones se lograba el efecto con la administración que solo contenía ERC, por lo tanto el efecto que argumenta el solicitante no tiene validez, ya que él reclama en las reivindicaciones una composición que además de 25- hidroxivitamina D comprende denosumab, lo cual no presenta sustento en la solicitud y por lo tanto ningún efecto para tener en cuenta en el análisis de patentabilidad.



Oficio N° **8869** de **17 de junio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

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° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0004206		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/052866		10 de febrero de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
25 de septiembre de 2015				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)		21	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 20 y 22 a 30					
Palabras clave utilizadas				Calciolol OR calcifediol OR 25-hydroxyvitamin D Denosumab Compositions Hypocalcaemia Hyperparathyroidism Co-administered					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		A61K 31/137, A61K 31/592, A61K 31/593, A61K 47/44, A61K 9/48, A61P 13/12, A61P 3/02, A61P 35/00, A61P 5/20			
				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⁾		
SIPI	NC2017/0002081	01/03/2017	-	-			A		
USPTO	US8426391	23/04/2013	1 a 20 y 22 a 30	col. 6, lín. 21 a 40; col. 10, lín. 25 a 40; col. 4, lín. 25 a 36; col. 8, lín.37 a 53.			Y		
	US20070027120	01/02/2007	-	-			A		
	US20090176748	09/07/2009	-	-			A		
	US2011105444	05/05/2011	-	-			A		
ISA/ Patbase	WO2014029953	27/02/2014	-	-			A		
USPTO/Patbase /Espacenet	US20130085121	04/04/2013	-	-			A		
Orbit	WO2004080467	23/09/2004	-	-			A		
	US20100331286	30/12/2010	-	-			A		
	US20072387790	11/10/2007	-	-			A		
Patbase	US2011028394	03/02/2011	-	-			A		
	IN02439MU2012	30/05/2014	-	-			A		
	US2014271915	18/09/2014	-	-			A		
Espacenet	WO2007112280	04/10/2007	-	-			A		

Oficio N° 8869 de 17 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0004206

	WO2008134512	06/11/2008	-	-	A
	WO03086415	23/10/2003	-	-	A
	WO03007916	30/01/2003	-	-	A
	US2010203168	12/08/2010	-	-	A
	WO2010115932	14/10/2010	-	-	A
Google patents	US2009258052	15/10/2009	1 a 20 y 22 a 30	pág. 6, párr. [0078]; pág. 9, párr. [0107]; resumen.	Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Marcocci C. et a. (2014). Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 Oct;99(10): 3607-18.			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 12/03/2021					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					