

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de marzo de 2017, con el N° NC2017/0002081, por OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "TERAPIA ADJUNTIVA CON 25-HIDROXI VITAMINA D", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2015/068219 del 6 de agosto de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 799 el 19 de julio de 2017, habiéndose presentado oposición por parte de PROCAPS S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1041, notificado el 03 de febrero de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0002081 el 15 de junio de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 16 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0002081 del 15 de junio de 2021, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

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]).

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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])

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

La descripción no cumple con los requisitos del Art. 28 Decisión 486, porque no se considera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda reproducirla o ejecutarla ya que las composiciones en el capítulo descriptivo corresponden a composiciones que comprenden vitamina D, pero ninguna de estas composiciones corresponde a una composición o un kit que comprende a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxi vitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador, y b) un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, azacitidina, azatioprina, bevacizumab, bleomicina, capecitabina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, herceptin, idarubicina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, taflupósido, tenipósido, tioguanina, ácido retinoico, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos; como se reclama en las reivindicaciones.

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 cual indica claramente que el objeto divulgado es un método de tratamiento y se encuentra lejos de ser un kit de partes sustentado de manera completa y adecuada.

6.3. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de PROCAPS S.A

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

- El opositor argumenta que las reivindicaciones no cumplen con los requisitos del artículo 30 de la decisión 486 porque se refieren a características funcionales e indican resultados a obtener, además de referirse a un sin número de alternativas, más aún cuando se incluye la frase “y/o”.
- Cita además el opositor que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención al abordar los siguientes cuatro problemas técnicos: (A) Tratamiento de un paciente tratado con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia. (B) Tratamiento del síndrome de los “huesos hambrientos”. (C) Tratamiento del cáncer. (D) Tratamiento de hipocalcemia. El opositor indica que existe un documento D1: “Effects of 25-

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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 fracturas osteoporóticas esqueléticas secundarias (y que este documento indicaría igualmente la solución al problema técnico identificado como (A) El opositor referencia también un documento D3 “*Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient*” que describe el uso de 25OHD3 para el tratamiento de la hipocalcemia, aumentando la densidad mineral ósea, disminuyendo los niveles sanguíneos de marcadores de resorción ósea y restableciendo los niveles sanguíneos de 25OHD3 (y que este documento indicaría igualmente la solución al problema técnico identificado como (A) Concluye el opositor que la solución sugerida por esta solicitud no puede servir como nuevo concepto inventivo porque ningún otro concepto inventivo ha sido identificado. De acuerdo a los anteriores argumentos el opositor señala que la presente invención carece de unidad de invención al identificar cuatro campos técnicos diferentes: 1) El campo técnico relacionado con 25OHD3 en combinación con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia. 2) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento del síndrome de los huesos hambrientos. 3) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento del cáncer. 4) El campo técnico relacionado con 25OHD3 para el tratamiento de la hipocalcemia.

- Finalmente el opositor manifiesta que la invención carece de novedad de acuerdo a la materia divulgada en los tres documentos referenciados, de la siguiente manera: - El documento D1 divulga la administración de 25-hidroxi vitamina 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.

Respuesta del solicitante

El solicitante responde que ninguno de los documentos D1 a D3 describe una composición o kit farmacéutico como el que se reclama en la solicitud, que ninguno de las referencias citadas divulga una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D ni tampoco la combinación con el segundo agente y que la invención reclamada proporciona beneficios inesperados en cuanto a restauración de los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos y una seguridad no superable por las formulaciones disponibles al reducir la probabilidad de eventos hipocalcémicos y al mismo tiempo mitigar el impacto metastásico sobre la resorción ósea.

Respuesta de la Oficina

Con respecto a los argumentos del opositor y la respuesta del solicitante, esta Oficina considera que:

El documento WO2008116133 si divulga kits y composiciones farmacéuticas que comprenden 25- hidroxi vitamina D y agentes antirresortivos (Párr. [0008]; Párr. [0044]; Pág. 10, Párr. [0051], Kit 5 (Calcidiol + ácido zoledrónico), Págs. 9 a 11, Kits 1 a 9 (precursores de calcidiol; como lo es el colecalciferol + ácido zoledrónico)

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

El documento *"Effects of 25-Hydroxyvitamin D 3 Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate"* divulga combinaciones de alendronato y 25-hidroxi vitamina D y la importancia de esta combinación para regular los niveles de PTH y CTX en suero en pacientes que reciben tratamientos con bifosfonatos.

El documento *"Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient"* divulga la utilidad de administrar 25- hidroxi vitamina D a pacientes que reciben medicaciones de calcitonina y pamidronato en procesos de trasplante de medula ósea con el fin de regular la densidad mineral ósea.

Dado que los anteriores documentos divulgan combinaciones de 25- hidroxivitamina D y agentes antirresortivos, así como la necesidad de regular el contenido de vitamina D para evitar trastornos relacionados con desequilibrios en la densidad mineral ósea, concentración sérica de PTH y de calcio y junto con las enseñanzas de otros documentos encontrados en el estado de la técnica que divulgan la importancia de regular la inhibición de la proteína RANKL (relacionada con procesos de formación y resorción ósea en osteoblastos y osteoclastos y cuya acción se puede ver afectada por desequilibrios en los niveles de vitamina D), así como la existencia de formulaciones de liberación controlada de 25- hidroxi vitamina D; afectan la patentabilidad de la presente solicitud.

Dados los anteriores argumentos, esta Oficina considera fundada la oposición presentada.

6.4. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de agosto de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008116133	MEDICATION KITS AND FORMULATIONS FOR PREVENTING, TREATING OR REDUCING SECONDARY FRACTURES AFTER PREVIOUS FRACTURE	25 de septiembre de 2008
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)

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=U

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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])

6.5. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en “Una composición farmacéutica que comprende a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxivitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador, y b) un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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 15 de junio de 2021)

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-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxivitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador	Calcidiol (KIT 5) (Pág. 10)	25-hidroxivitamina D
un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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- hidroxi vitamina D y ácido zoledrónico para reducir riesgo de hipocalcemia en pacientes administrados con agentes antirresortivos (Pág. 10, kit 5, Reiv. 12 y 13)

S&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

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la formulación de 25-hidroxi vitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxi vitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador

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

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina D como lo divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxi vitamina 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. No se observa de acuerdo a lo ejemplificado en la descripción que la inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador le otorgue un efecto sorprendente a la materia reclamada. Se hace notar que en el estado de la técnica son ampliamente conocidos los tratamientos de combinación de vitamina D en pacientes que presentan riesgo de hipocalcemia por administración de agentes antirresortivos.^{5,6}

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en *“Una composición farmacéutica que comprende a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador, y b) un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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,*

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.

⁶AREKAT, 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



Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos”. (Radicado N° NC2017/0002081 del 15 de junio de 2021)

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-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxivitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador	Vitamina D	25-hidroxivitamina D
un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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 25-hidroxi vitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxi vitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador

El efecto que se logra con la liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D es que se mantienen niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina D, dado que del documento D3 se conoce que altas concentraciones de vitamina D disminuye el efecto inhibitor 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-hidroxi vitamina D, evitando de esta forma una actividad aumentada de la proteína RANKL?

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina D como lo

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxi vitamina D con el fin de mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina D como la divulgada en D3; para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. No se observa de acuerdo a lo ejemplificado en la descripción que la inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador le otorgue un efecto sorprendente a la materia reclamada.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en “Una composición farmacéutica que comprende a) una formulación de liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxivitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador, y b) un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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 15 de junio de 2021)

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-hidroxi vitamina D que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxivitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador		25-hidroxivitamina D
un agente seleccionado del grupo que consiste de cinacalcet, un bifosfonato seleccionado de ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato, calcitonina, estrógeno, denosumab, 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		Bifosfonatos (Párr. [0113])

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 ósea y el efecto de la interacción con la vitamina D (Párr. [0121]).

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D4 consiste en que la formulación de 25-hidroxi vitamina D consiste en una formulación de liberación sostenida que comprende i) una matriz que une libremente y libera de manera controlada la 25-hidroxi vitamina D y ii) hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador

El efecto que se logra con la liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D es que se mantienen niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina D, evitando de esta forma una actividad aumentada de la proteína RANKL?

Sin embargo, la liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D para mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina D como lo divulga el documento D5 en una composición que comprende un agente antirresortivo y 25-hidroxi vitamina D de acuerdo a las enseñanzas del documento D4 con el fin de mantener niveles sanguíneos óptimos de 25-hidroxi vitamina D; para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. No se observa de acuerdo a lo ejemplificado en la descripción que la inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador le otorgue un efecto sorprendente a la materia reclamada

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6.6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con respecto a la descripción

Con respecto al argumento del solicitante según el cual *“La descripción, tal como se presentó originalmente, soporta la materia reclamada en, por ejemplo, los párrafos 24-25, 29-30, 34, 37, 38, 40, 42, 51, 62, 66, 68, 69, 71, 72, 76-85, 86-88 y 89, donde, por ejemplo, los párrafos 34, 37, 40, 42, 51, 66 enseñan agentes de las composiciones y kits reivindicados, los párrafos 76-85 enseñan cómo preparar formulaciones de liberación controlada, el párrafo 72 enseña cómo preparar formulaciones de liberación modificada, el párrafo 69 enseña dosis específicas de 25- hidroxivitamina D para administración oral, y los párrafos 86-88 enseñan formulaciones orales específicas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos). Además, el párrafo 73 describe una matriz que se une libremente y libera de manera controlada 25-hidroxivitamina D, y el párrafo 88 describe composiciones que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador”*

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



Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

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 una formulación de una liberación sostenida de 25-hidroxi vitamina D, la cual comprenda una matriz, e hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador y que dicha composición comprenda además 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.

Con respecto a los párrafos mencionados por el solicitante, se observa que efectivamente el capítulo reivindicatorio cumple el requisito de sustento en la descripción de acuerdo con el Art. 30 D486 al encontrarse mencionadas las composiciones de liberación modificada de 25-hidroxi vitamina D en combinación con el segundo agente como modalidades de la solicitud. Sin embargo, la descripción no cumple con el requisito de suficiencia de acuerdo con el Art. 28 D486 al no describir la mejor manera conocida por el solicitante para que una persona normalmente versada en la materia la pueda ejecutar o reproducir ya que los párrafos mencionados en los que se enseña cómo preparar formulaciones de liberación controlada y en que enseña formulaciones específicas, corresponden a formulaciones de liberación modificada de 25-hidroxi vitamina D que no comprenden el segundo agente. Así mismo las combinaciones mencionadas en la descripción de 25-hidroxi vitamina D y el segundo agente se refieren a métodos de tratamiento y no corresponden a composiciones ni kits. De esta manera en el capítulo descriptivo no se evidencia el desarrollo de formulaciones de liberación modificada de 25- hidroxi vitamina D que además comprendan el segundo agente y por lo tanto tampoco se demuestra el posible efecto técnico de las mencionadas formulaciones. De acuerdo a lo anterior en la presente solicitud se pretende obtener protección para materia de la cual no se evidencia su desarrollo.

Argumentos con respecto a nivel inventivo

El solicitante agrega que: *“Las referencias citadas, solas o en combinación, no describen, sugieren o motivan las composiciones actualmente reivindicadas, o los beneficios de las mismas. Como hemos establecido previamente, el documento WO2008116133 (D1) se refiere a kits que comprenden un bisfosfonato junto con vitamina D, o un metabolito, precursor o análogo del mismo. Se describen varias opciones para el componente de vitamina D, que incluyen colecalciferol, calcidiol, ergocalciferol y calcitriol. D1 no indica a los expertos que se deba seleccionar 25-hidroxivitamina D como componente de vitamina D. Además, D1 no proporciona ninguna motivación 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 ninguna enseñanza en D1 que lleve a la persona experta a contemplar el uso de una liberación controlada de 25-hidroxivitamina D”*

“De manera similar, cada uno de los documentos D3 y D4 actualmente citados tampoco revela, sugiere o motiva una formulación de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D, como se reivindica actualmente. Para curar estas deficiencias, el examinador se basa en el documento D5 como enseñanza de una composición de liberación controlada de vitamina D”



Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

“Por su parte, D5 se refiere a una composición oral de liberación controlada que comprende un compuesto de vitamina D y un vehículo ceroso. Sin embargo, D5 no describe, sugiere ni motiva una composición de liberación controlada que comprenda 25-hidroxivitamina D e hidroxipropilmetilcelulosa como adyuvante estabilizador. D5 no proporciona ninguna motivación para considerar cambiar la naturaleza de la formulación para incluir un agente estabilizador, y mucho menos hidroxipropilmetilcelulosa. D5, por ejemplo, no enseña que las formulaciones sean inestables. Por lo tanto, el experto en la materia no se habría sentido motivado a incluir un adyuvante estabilizador, y mucho menos hidroxipropilmetilcelulosa, en las formulaciones de liberación controlada descritas allí. Como tal, las referencias citadas no describen o sugieren todas las características de las composiciones actualmente reivindicadas”

Esta Oficina responde que el documento D1 ya divulga la combinación específica de calcidiol (25-hidroxi vitamina D) y un agente antirresortivo (KIT 5, Pág. 10) y en combinación con las enseñanzas del documento D5 donde sugiere la administración de la 25-hidroxi vitamina 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-hidroxi vitamina D con un agente antirresortivo. Los documentos D3 y D4 por su parte ya proporcionan una motivación para controlar los niveles de 25-hidroxi vitamina D cuando esta se administra junto con agentes antirresortivos.

El documento D5 ya divulga la administración controlada de 25-hidroxi vitamina D. Con respecto a la inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa, se reitera que de acuerdo con la información del capítulo descriptivo no se evidencia que una composición de liberación controlada de 25-hidroxi vitamina D utilizando hidroxipropilmetilcelulosa como estabilizador y que comprenda además el segundo agente, haya sido desarrollada, ni tampoco se puede observar un efecto técnico sorprendente brindado por la inclusión de la hidroxipropilmetilcelulosa.

Adicionalmente a lo largo del capítulo descriptivo se puede observar que el problema técnico a resolver está relacionado con mantener los niveles óptimos de 25- hidroxi vitamina D y de esta manera controlar los posibles desequilibrios fisiológicos que se desprendan de niveles inadecuados de la vitamina, en particular los relacionados con los niveles de calcio y no con la necesidad de encontrar un agente estabilizador adecuado para la elaboración de la composición.

Ante el argumento del solicitante según el cual la presente solicitud trata los efectos secundarios que surgen del tratamiento de un paciente con un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia sin causar picos de concentración de 25-hidroxi vitamina D, para lo cual anexa el estudio 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, con el cual concluyen que tras la administración controlada de 25-hidroxi vitamina D, el calcio sérico no cambió significativamente en el transcurso de al menos 12 semanas.

Esta oficina responde que de los documentos D1, D3 y D4, así como las referencias 5 y 6 ya se conocen las combinaciones de agentes antirresortivos y vitamina D así como la necesidad de regular el contenido de vitamina D para controlar los niveles de calcio y la liberación controlada de 25-hidroxi vitamina D para lograrlo ya se conoce del documento D5.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0002081 el 15 de junio de 2021 y teniendo en cuenta el objeto

Resolución N° 55561

Ref. Expediente N° NC2017/0002081

de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN AGENTE ANTIRRESORTIVO CON 25-HIDROXI VITAMINA D”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

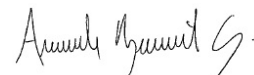
ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por PROCAPS S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN AGENTE ANTIRRESORTIVO CON 25-HIDROXI VITAMINA D”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD., y en calidad de Opositor a PROCAPS S.A., advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de agosto de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.08.30
17:06:17 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

