

P-2018/15203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0004206**Solicitud de patente a nombre de **OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS LTD., domiciliada en Islas Caimán, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8869** notificado electrónicamente el 18 de junio de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 6 de septiembre de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diecinueve (19) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** La reivindicación 1 se modifica para enumerar las características de una "matriz", un "adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa" y un agente "seleccionado del grupo de un agente antirresortivo, un agente anticonvulsivo, un corticosteroide, un agente antihipercalemia, un agente antimicrobiano y una combinación de los mismos"
- 1.2.** Las reivindicaciones 3, 10-13, 17, 20, 24 y 26-30 se modifican para aclarar más el lenguaje de la reivindicación.
- 1.3.** El término "el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia" se elimina de las reivindicaciones y se reemplaza con clases particulares de agentes, como se describe en la especificación. Véase el párrafo [0023] de la descripción de la presente solicitud.

1.4. No se incluye la antigua reivindicación 5.

1.5. En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias han sido adecuadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de las reivindicaciones

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

2.1. *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.*

La reivindicación 1 se modifica para enumerar las características de una "matriz", un "adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa" y un agente "seleccionado del grupo de un agente antirresortivo, un agente anticonvulsivo, un corticosteroide, un agente antihipercalemia, un agente antimicrobiano y una combinación de los mismos"

2.2. *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".*

Estas reivindicaciones ya no mencionan la frase objetada.

2.3. *En la reivindicación 1 se repite la expresión "que es".*

Se han realizado las correcciones pertinentes.

- 2.4.** 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.

No se incluye el término al menos.

- 2.5.** La reivindicación 4 no es clara al referir “un excipiente farmacéuticamente aceptable”, porque esto es un término funcional que no define la formulación.

Se mantiene la expresión “un excipiente farmacéuticamente aceptable” incluida en la reivindicación 4, ya que, de acuerdo con nuestra práctica actual, el examinador debe aceptar esta oración ya que la descripción menciona la formulación farmacéutica en sí. La Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad publicado por su Despacho, indica en las páginas 56 y 57, lo siguiente:

“Cuando la descripción menciona además de los métodos de tratamiento, los elementos generales que conforman las composiciones tales como los excipientes y principios activos, aunque no describa una composición específica, entonces el examinador aceptará la modificación del capítulo reivindicatorio de método de tratamiento a composición.

Por ejemplo:

La descripción menciona: compuestos de benzo-1-triazol sustituidos de fórmula I, composiciones farmacéuticas, procesos para su preparación.

La reivindicación 1 se refiere a: “Un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimiocinas, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I”.

Reivindicación modificada:

“Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables”.

En este caso, el examinador aceptará la reivindicación modificada puesto que la descripción mencionaba las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I.”

- 2.6.** 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.

A este respecto se llama la atención que los términos objetados están definidos en la descripción. Por ejemplo, véanse los párrafos [0098], [0104], [0174], en los que "matriz", "matriz de cera" y términos relacionados se describen de tal manera que el experto en la técnica comprenderá los límites de las reivindicaciones.

- 2.7.** La reivindicación 25 presenta una dependencia de la reivindicación 28, lo cual no correspondería.

Se han realizado las correcciones pertinentes.

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

3. Descripción

Indica el examinador que 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.

Se llama la atención que la descripción divulga una composición farmacéutica que presenta las características reivindicadas en la reivindicación 1.

Según el resumen de la invención, se menciona que la solicitud se refiere a composiciones, entre otras. Adicionalmente, la descripción brinda detalles de la composición reivindicada y por ende ha sido aceptada siendo este examen el tercero emitido por su Despacho.

Además, de conformidad con la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad publicado por su Despacho, página 56, *"cuando la descripción menciona además de los métodos de tratamiento, los elementos generales que conforman las composiciones tales como los excipientes y principios activos, aunque no describa una composición específica, entonces el examinador aceptará la modificación del capítulo reivindicatorio de método de tratamiento a composición"*.

4. Unidad de invención

Indica el examinador que 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:

- 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).

A fin de superar la objeción, la presente solicitud se ha limitado al grupo inventivo 2.

5. Pago de tasas

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

Adicionalmente, considerando que se la solicitud se ha limitado al segundo grupo inventivo, el cual no ha sido estudiado, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de un nuevo examen de patentabilidad.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado.

6. Requisitos de patentabilidad

En cuanto al requisito de nivel inventivo, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que "*una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*". (El subrayado es nuestro).

Tal como se ha indicado previamente, las reivindicaciones que se presentan en esta oportunidad están dirigidas a una formulación farmacéutica para administración oral que comprende una primera región que comprende un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlada el compuesto 25-hidroxivitamina D que es 25 hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D3 y una segunda región que comprende un agente seleccionado del grupo de un agente antirresortivo, un agente anticonvulsivo, un corticosteroide, un agente antihipercalcemia, un agente antimicrobiano y una combinación de los mismos.

El arte del registro no revela ni sugiere las formulaciones actualmente reivindicadas al menos por las razones expuestas anteriormente.

Por ejemplo, ni D1 ni D4 enseñan o sugieren las formulaciones farmacéuticas reivindicadas que comprenden un compuesto de 25-hidroxivitamina D y el agente o agentes enumerados al menos porque cada uno de D1 y D4 no enseña o sugiere un compuesto de 25-hidroxivitamina D. En el mejor de los casos, D1 y D4 enseñan formas activas de vitamina D y análogos de las mismas, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, falecalcitol, maxacalcitol, paricalcitol, véase el párrafo [0110], ninguno de los cuales son compuestos de 25-hidroxivitamina D.

D2 describe la liberación modificada de 25-hidroxivitamina D y su uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (SHPT) en la enfermedad renal crónica (ERC) y, por lo tanto, no enseña o sugiere las formulaciones reivindicadas actualmente. D5 describe compuestos que son antagonistas de Sclerostin y Wise que modulan la ruta Wnt, que pueden coadministrarse con denosumab y, por lo tanto, no describen, sugieren o motivan las formulaciones actualmente reivindicadas.

D3 no describe o sugiere las formulaciones actualmente reivindicadas por al menos la razón de que D3 no describe o sugiere una primera región que comprende un

adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlada el compuesto de 25-hidroxitamina D que es 25 hidroxitamina. D2 y / o 25-hidroxitamina D3. El documento D3 no describe la hidroxipropilcelulosa de ninguna manera, y mucho menos sugiere los beneficios de la misma como adyuvante estabilizador. Además, D3 establece que las "composiciones de la presente invención comprenden formulaciones farmacéuticas altamente estables en las que se incorporan 25-hidroxitamina D2 y/o 25-hidroxitamina D3 para una conveniente administración oral diaria" (énfasis añadido). Ver col. 6, ll. 60-64. Como tal, D3 no logra motivar al experto en la técnica a modificar las formulaciones descritas para incluir hidroxipropilcelulosa ya que las composiciones ya son muy estables.

Se presentan los siguientes datos comparativos que demuestran el efecto técnico de un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlada el compuesto de 25-hidroxitamina D que es 25-hidroxitamina D2 y/o 25-hidroxitamina D3, como se reivindica actualmente.

Las figuras A y B a continuación muestran el perfil de disolución de las formulaciones de cubierta de cápsulas blandas después del almacenamiento durante 0 a 12 meses a 25 ° C y 60% de humedad relativa. El tiempo de disolución en horas se representa en el eje x y el% medio de 25-hidroxitamina D3 liberada se muestra en el eje y.

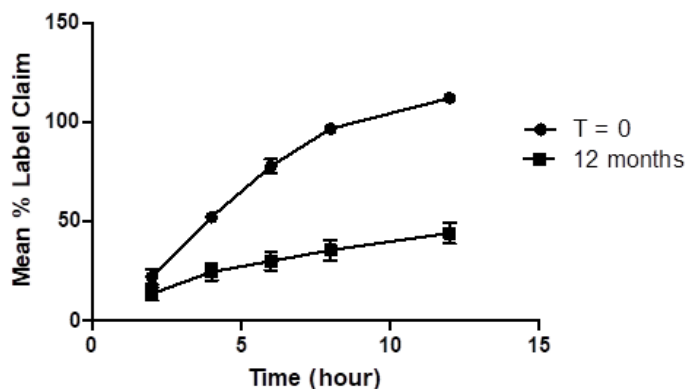
Los perfiles de liberación por disolución de las formulaciones de cápsulas recién preparadas se probaron para medir la liberación de 25 hidroxitamina D3 de la formulación.

Posteriormente, una porción de cada uno de los tipos de cápsulas se almacenó durante 12 meses a 25 ° C y 60% de humedad relativa. Después del almacenamiento, se probaron los perfiles de liberación de disolución de las cápsulas envejecidas para medir la liberación de 25-hidroxitamina D3 de las formulaciones. Los resultados se muestran en las figuras siguientes.

La Figura A muestra el perfil de disolución de una formulación comparativa que no contiene un adyuvante estabilizador que comprenda hidroxipropilmetilcelulosa. La formulación comparativa comprendía 90 µg de 25-hidroxitamina D3, 19,98% en peso de parafina dura, 37,85% en peso de GMS, 9,76% en peso de GELUCIRE 44/14, 2,36% en peso de etanol anhidro, 29,88% en peso de parafina líquida y 0,02% en

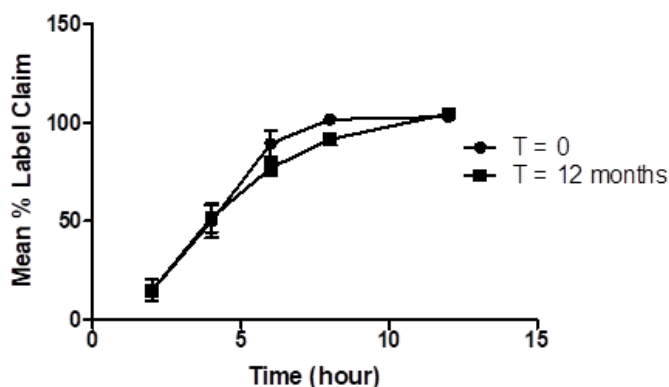
peso de BHT.

Figura A. - Resultados de la formulación comparativa



En contraste, la Figura B muestra el perfil de disolución de una formulación similar, pero que comprende un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, una mezcla de 90 µg de 25-hidroxivitamina D3, 20% en peso de parafina dura, 22,55% en peso de GMS, 9,75% en peso de GELUCIRE 44 / 14, 2,32% en peso de etanol anhidro, 35,36% en peso de parafina líquida, 0,02% en peso de BHT y 10% en peso de Methocel (hidroxipropil metilcelulosa) como adyuvante estabilizador, esencialmente como en el párrafo [0113] de la presente solicitud.

Figura B. - Resultados de la formulación estabilizada que comprende un adyuvante estabilizador



Como se muestra en los resultados anteriores, la formulación que incluye un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropil metilcelulosa conserva el perfil de liberación de disolución original del compuesto 25-hidroxivitamina D (por ejemplo, 25-OH vitD3) incluso después del envejecimiento, mientras que la formulación sin un adyuvante

estabilizador que comprende la hidroxipropilmetilcelulosa muestra un cambio sustancial del perfil de liberación después del envejecimiento.

Específicamente, la formulación sin hidroxipropilmetilcelulosa libera sustancialmente menos del compuesto de 25-hidroxivitamina D después del almacenamiento, ya una menor velocidad de liberación.

En vista de lo anterior, se sostiene que las composiciones actualmente reivindicadas poseen un efecto técnico en vista de las composiciones de D1-D5 y, por tanto, son inventivas, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 18 de la Decisión 486.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 a D5 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado en esta oportunidad, ni demuestran las ventajas de la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre el estado del arte**.

7. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 a D5, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

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

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

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintinueve (29) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.
- Comprobante de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0004206

Recibo: 21-109378

Fecha: 25/10/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 596724

CUS: 1177850141

Patente PCT

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

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,151,240	\$ 1,151,240
TOTAL					\$ 1,320,920