

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. **18287** notificado electrónicamente el 26 de noviembre de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 18 de febrero de 2022, 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 dieciséis (16) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** La reivindicación 1 se modifica para indicar que “formulación farmacéutica para administración oral, que comprende a) una región central que comprende una matriz que se une de forma liberable y libera de forma controlada un compuesto 25-hidroxivitamina D y b) una región externa que comprende 1-100 mg de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la matriz comprende: 30-100 mcg de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃; 20% en peso de parafina; 20-25% en peso de monoestearato de glicerol; 10% en peso de una mezcla de lauroil macrogolglícidos y lauroil polioxiglicéridos; 30-35% en peso de aceite mineral; y un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región central.

Es decir, la reivindicación 1 se modifica para incorporar características enumeradas en las reivindicaciones anteriores 6 y 18-20.

1.2. No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2-6, 11, 13-16, 18 20.

1.3. Las dependencias de notificación y la numeración se ajustan en consecuencia.

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. El examinador indica que la reivindicación 1 no es clara porque:

- ✓ se refiere a “una primera región”; “una segunda región” ya que términos no permiten determinar a qué tipo de composición farmacéutica corresponde la invención.
- ✓ menciona un “agente antirresortivo, un agente anticonvulsivo, un corticosteroide, un agente antihipercalcemia, un agente antimicrobiano y una combinación de los mismo”, porque estos son términos funcionales y por lo tanto imprecisos, que no permiten distinguir la solicitud del estado arte previo.
- ✓ se refiere a “una matriz”, ya que estos no definen los excipientes y por lo tanto resulta en un término ambiguo del que se pueden derivar muchas interpretaciones.

Las reivindicaciones modificadas mencionan, entre otras cosas, una formulación que comprende a) una región central que comprende una matriz que comprende 30-100 mcg de compuesto de 25-hidroxivitamina D y b) una región externa que comprende 1-100 mg de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la matriz comprende 20% de parafina; 20-25% de monoestearato de glicerol; 10% una

mezcla de lauroil macroglicéridos y lauroil polioxiglicéridos; 30-35% aceite mineral; y un adyuvante estabilizador que comprende HPMC.

Adicionalmente, los párrafos [0098], [0104], [0174] hacen referencia a una "matriz", "matriz de cera" y términos relacionados se describen de tal manera que el experto en la técnica comprenderá los límites de las reivindicaciones.

- 2.2.** Afirma el examinador que la reivindicación 4 no es clara al referir "un excipiente farmacéuticamente aceptable". Adicionalmente, el examinador objeta dicha reivindicación por referirse a un "agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia", que además de ser un término impreciso, no tiene una dependencia clara con la clasificación de los agentes de la reivindicación 1, ya que un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia puede ser incluso una definición más amplia que la que se reclama en la reivindicación independiente.

Se solicita tener en cuenta que esta reivindicación no se incluye en esta oportunidad.

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. Las reivindicaciones

modificadas mencionan una combinación de características que se corresponde más estrechamente con las realizaciones ejemplificadas por el Ejemplo 12.

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 cuarto emitido por su Despacho.

4. Pago de tasas

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

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

5. Nivel inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 29 con base en los documentos US2013/0085121 (D4) y US2014349979 (D6).

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).

El examinador considera que D4 es el estado de la técnica más cercano, ya que el mismo enseña una composición que comprende gránulos de vitamina D3 en manteca de cacao, HPMC y gránulos de cinacalcet HCl. Se reconoce que D4 no revela la liberación controlada de 25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D₃. Por lo tanto, el problema a resolver como cómo modificar las composiciones de D4 para mantener niveles séricos esencialmente estables de vitamina D. Sin embargo, D6 proporciona la solución (es decir, liberación controlada de 25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D₃).

Tal como se ha mencionado previamente, las reivindicaciones que se presentan en esta oportunidad mencionan, entre otras cosas, una formulación que comprende a) una región central que comprende una matriz que comprende 30-100 mcg de compuesto de 25-hidroxivitamina D y b) una región externa que comprende 1-100 mg de cinacalcet o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la matriz comprende 20% de parafina; 20-25% de monoestearato de glicerol; 10% una mezcla de lauroil macrogolgllicéridos y lauroil polioxiglicéridos; 30-35% aceite mineral; y un adyuvante estabilizador que comprende HPMC.

Las reivindicaciones modificadas son inventivas en vista de D4 y D6.

Tal como lo reconoce el examinador en la acción oficial, D4 no revela, sugiere ni motiva las formulaciones actualmente reivindicadas por al menos la razón por la que D4 no enseña ni sugiere un compuesto de 25-hidroxivitamina D. A lo sumo, D4 enseña formas activas de vitamina D y análogos de esta, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, falecalcitol, maxacalcitol, paricalcitol (ver párrafo [0110]), ninguno de los cuales son compuestos de 25-hidroxivitamina D.

Como tal, un experto en la materia ni siquiera consideraría D4 al contemplar las composiciones actualmente reivindicadas. Incluso si el artesano experto considerara D4 (un punto que no se concede), no estaría motivado para modificar las composiciones como se afirma en la Acción Oficial. Un experto en la materia no consideraría los compuestos de D4 como reemplazables con los compuestos de 25 hidroxivitamina D enseñados en D6, ya que el experto en la materia comprendería las muchas diferencias entre los compuestos de 25-hidroxivitamina D de la presente solicitud y el calcitriol, ergocalciferol , colecalciferol, alfacalcidol, falecalcitol, maxacalcitol y paricalcitol (de D4).

El experto en la materia sabrá que el calcitriol es muy diferente de los compuestos de 25-hidroxivitamina D enumerados en las reivindicaciones. Por ejemplo, se sabía en la técnica que los compuestos de 25-hidroxivitamina D tienen una afinidad por la proteína de unión a vitamina D (DBP) que es al menos 100 veces menor que la afinidad del calcitriol por la DBP. Además, el calcitriol tiene una vida media de unas 15 horas, mientras que la 25-OH vitamina D3 tiene una vida media de unos 15 días y el colecalciferol una vida media de unos 50 días. Además, el valor medio de depuración del colecalciferol fue de alrededor de 1,736 ml/min, mientras que el del calcitriol es de 31 ml/min. Tales grandes diferencias en la actividad biológica y los parámetros

farmacocinéticos y farmacodinámicos harían que el experto en la materia supiera que uno no puede hacer un simple intercambio de uno por otro.

Una persona con experiencia ordinaria en la técnica, al combinar las enseñanzas de D4 con D6 no llegaría a la composición farmacéutica oral sólida reivindicada instantáneamente, al menos porque:

- (1) D4 enseña claramente una composición farmacéutica oral sólida que comprende un ingrediente activo diferente,
- (2) D4 enseña una composición que tiene un perfil de liberación de vitamina D diferente, y
- (3) no hay motivación para que el técnico de nivel medio modifique las composiciones de D4.

(1) D4 enseña claramente una composición farmacéutica oral sólida que comprende un ingrediente activo diferente.

Como se indica en el párrafo [0013], el documento D4 se dirige a composiciones que comprenden tres tipos de medicamentos: 1) compuestos activos del receptor de calcio (Cinacalcet), 2) quelantes de fosfato (Sevelamer) y 3) vitamina D, que se administran de forma concomitante como un sólido, composición oral. En el párrafo [0110], se define el término "vitamina D" para significar "análogos de vitamina D, tales como vitamina D₃ y D₂, y análogos activos de vitamina D, tales como alfacalcidol, calcitriol, falecalcitol, maxacalcitol o paricalcitol, etc. respectivamente". Esta definición de "vitamina D" no abarca la 25-hidroxivitamina D₂ o la 25-hidroxivitamina D₃, o una combinación de las mismas, como se indica en las presentes reivindicaciones. Es importante destacar que no hay absolutamente ninguna enseñanza o sugerencia de 25-hidroxivitamina, 25-hidroxivitamina D₂ o 25-hidroxivitamina D₃ en ninguna parte de D4.

Debe reconocerse que D4 apunta específicamente a compuestos de vitamina D que están aguas arriba o aguas abajo de la 25-hidroxivitamina D en la vía biológica de la vitamina D, pero no enseña ni sugiere el uso de 25-hidroxivitamina D en las composiciones de D4.

El documento D4 enseña vitamina D₂ y vitamina D₃, que cuando se hidroxilan producen 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃, respectivamente.

El documento D4 también enseña calcitriol, que es la hormona de la vitamina D producida por la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D2. Sin embargo, D4 no enseña ni sugiere una composición que comprenda 25-hidroxivitamina D2 o 25-hidroxivitamina D₃, como se indica en las presentes reivindicaciones.

Por consiguiente, las composiciones de D4 comprenden agentes activos diferentes de los agentes activos de las composiciones actualmente reivindicadas.

(2) D4 enseña una composición que tiene un perfil de liberación de vitamina D diferente.

Las composiciones de D4 proporcionan la liberación inmediata de la vitamina D. El documento D4, en el párrafo [0116], enseña que "*[c]uando se administra por vía oral, la vitamina D se libera inmediatamente después de que la tableta o cápsula se desintegra porque la manteca de cacao se derrite en el cuerpo*".

En contraste con las composiciones de D4, las composiciones actualmente reivindicadas comprenden una matriz que se une de forma liberable y libera de forma controlada 25-hidroxivitamina D2 o 25-hidroxivitamina D₃ o una combinación de las mismas.

(3) no hay motivación para que el técnico de nivel medio modifique las composiciones de D4.

Como se discutió anteriormente, las composiciones D4 difieren de las composiciones reivindicadas instantáneamente con respecto al agente activo y el perfil de liberación del agente activo de la composición. Dadas estas diferencias, se debe determinar si un técnico de nivel medio modificaría tanto el agente activo como el perfil de liberación de las composiciones de D4 para llegar a las composiciones reclamadas instantáneamente.

Según el examinador, D6 enseña formulaciones que contienen 25-hidroxivitamina y, por lo tanto, el técnico de nivel medio que hubiera leído D4 en combinación con D6 habría llegado a las composiciones reclamadas instantáneamente. Sin embargo, en la medida en que D6 enseñe tales formulaciones, ¿estaría motivado el técnico de nivel medio para sustituir la vitamina D de las composiciones D4 por la 25-hidroxivitamina D2 o la 25-hidroxivitamina D₃ de D6?

Se considera que la objeción de nivel inventivo es impropia porque el técnico de nivel medio no estaría motivado para desviarse de las composiciones de D4, dadas las múltiples ventajas de las composiciones de D4. El técnico de nivel medio no se desviaría de las composiciones D4 porque D4 enseña, en el párrafo [0116], que *"las composiciones sólidas orales de la presente invención" tienen las siguientes "propiedades deseadas": excelente estabilidad, uniformidad de contenido, disolución, biodisponibilidad y fácil tragar"*.

El documento D4 enseña además que las composiciones enseñadas allí (que comprenden vitamina D) son ventajosas ya que *las "dosis sólidas brindan ventajosamente un tratamiento y manejo óptimos de pacientes con CKD y pacientes con CKD-MBD al reducir la carga de píldoras y mejorar el cumplimiento del paciente, así como también al proporcionar composiciones de dosis que tienen excelente estabilidad, uniformidad de contenido, disolución, biodisponibilidad y que son fáciles de tragar"*.

D4 también enseña los pasos que deben llevarse a cabo para obtener composiciones caracterizadas por tales propiedades deseadas. D4 en el párrafo [0116] enseña que: *"[a] fin de tener tales propiedades de los compuestos activos combinados de las composiciones, la vitamina D de concentración muy baja se dispersa primero en el excipiente adecuado, como la manteca de cacao, que es un aceite vegetal, con un punto de fusión de 34-38 °C. La pequeña cantidad de vitamina D activa se puede disolver en una solución de manteca de cacao en un disolvente orgánico como el diclorometano o el alcohol. Esta solución se puede dispersar adicionalmente o granular con un excipiente farmacéutico o una mezcla de excipientes. Después del secado, la vitamina D, dispersada en manteca de cacao solidificada, se mezcla uniformemente con otros excipientes para formar gránulos. Los gránulos de vitamina D resultantes se utilizan para formulaciones combinadas adicionales con otros compuestos activos o gránulos que contienen compuestos activos tales como sevelamer y/o cinacalcet, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los gránulos de vitamina D preparados de esta manera se dispersan en la manteca de cacao para una mayor estabilidad"*.

En este sentido, D4 enseña que para conseguir las ventajas (excelente estabilidad, uniformidad de contenido, disolución, biodisponibilidad y son fáciles de tragar), se debe seguir un método muy particular, que parte de la dispersión de vitamina D con manteca de cacao.

El experto en la materia, que comprende esta enseñanza de D4 y tiene como objetivo llegar a una composición ventajosa como en D4, no estaría motivado para desviarse de este método que comienza con la vitamina D.

Además, D4 enseña que se tuvieron en cuenta ciertas consideraciones al hacer las composiciones descritas en el mismo. En el párrafo [0115], D4 enseña que la presente invención había considerado la estabilidad de la vitamina D y el requisito de disolución inmediata de la vitamina D. Por lo tanto, el experto en la materia no estaría motivado para cambiar a otros compuestos de vitamina D, por ejemplo, 25-hidroxivitamina D, debido a estas consideraciones que los inventores habían tenido en cuenta. El experto en la materia que lea D4 entenderá que hacer las composiciones de D4 fue difícil y al menos estos criterios o factores se consideraron al hacer las composiciones.

En consecuencia, el técnico de nivel medio entendería que un simple intercambio de vitamina D con 25-hidroxivitamina D probablemente no conduciría a composiciones con ventajas similares y, por lo tanto, requeriría trabajo e inventiva por parte del técnico de nivel medio para llegar a una composición diferente que comprende un ingrediente distinto de la vitamina D y una composición con un perfil de liberación diferente.

En vista de lo anterior, se afirma que D4 y D6 no logran hacer obvia una formulación farmacéutica para administración oral que comprende a) una región central que comprende una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlada un compuesto de 25-hidroxivitamina D y b) una región externa que comprende 1-100 mg de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende, en donde la matriz comprende: 30-100 mcg de 25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D3; 20% en peso de parafina; 20-25% en peso de monoestearato de glicerol; 10% en peso de una mezcla de lauroil macroglicéridos y lauroil polioxiglicéridos; 30-35% en peso de aceite mineral; y un adyuvante estabilizador que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región del central.

En vista de lo anterior, se sostiene que las composiciones actualmente reivindicadas poseen un efecto técnico en vista de las composiciones de D4 y D6 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 D2 y D6 **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 inventivas sobre el estado del arte.**

6. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D2 y D6, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

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

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

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0004206

Recibo: 22-28322

Fecha: 04/04/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 657054

CUS: 1398758543

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	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000