

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068011- -00010-0000

Fecha: 2015-03-03 15:18:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 20

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **12 068011**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

“UNA COMPOSICIÓN DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN DÍMERO DERIVADO DE TRICARBOXAMIDA COMBINADO CON SALES DE SODIO Y DE CALCIO”

Solicitante: **GE HEALTHCARE AS**

RECURSO DE REPOSICIÓN

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pie de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. **2395** del 30 de enero de 2015, notificada por listado desfijado el 03 de marzo de 2015.

1. LA RESOLUCION No. 2395

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. **2395** por la cual se niega la solicitud de patente radicada el día 25 de abril de 2012, para el invento denominado: **“UNA COMPOSICION DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN DIMERO DERIVADO DE TRICARBOXAMIDA COMBINADO CON SALES DE SODIO Y DE CALCIO”** y radicada bajo el expediente N° **12 068011**.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 2395

La Resolución No. **2395** establece en su considerando séptimo que las reivindicaciones 1 a 6, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, y resuelve en su Artículo primero denegar la patente de invención denominada “Una composición de contraste que comprende un dímero derivado de tricarboxamida combinado con sales de sodio y de calcio”.

Para soportar tal afirmación se exponen los siguientes argumentos:

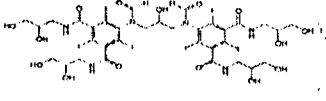
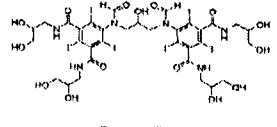
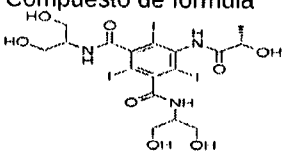
El problema técnico consiste en la necesidad de suministrar una composición de contraste para rayos X que disminuya el riesgo cardiaco por fibrilación ventricular durante el procedimiento.

Para resolver este problema técnico la solicitud proporciona una composición que comprende un dímero derivado de tricarboxamida y sales de calcio y sodio.

Para determinar el estado de la técnica el examinador tomó como arte previo los documentos D1: WO2009008734 y D2: WO9113636.

En el presente caso, la composición de contraste reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Una composición de contraste que comprende un dímero derivado de triiodobencentricarboxamida de fórmula I, un portador farmacéuticamente aceptable y (...)"

El examinador realizó una comparación entre las características técnicas esenciales mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2:

Características esenciales	D1	D2
Composición de contraste que comprende:	Composición diagnóstica/contraste que comprende útil en pruebas con rayos X: (Pág. 15, líneas 23-26 y Pág. 55, Rv. 26)	Medio de contraste que comprende una disolución de (Resumen, Pág. 7. Líneas 22-37, Pág. 27, Rv. 1 y Pág.28, Rvs. 8 y 13).
Un dímero derivado triiodobencentricarboxamida de fórmula I 	Un dímero de fórmula (IIIa)  Formula (IIIa) (Pág. 8, fórmula (IIIa))	Compuesto de fórmula  (Pág. 28, Rv. 9)
Un portador farmacéuticamente aceptable	portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 55, Rv. 26)	portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 27, Rv. 1 y Pág.28, Rv. 13).
Disuelta una sal de sodio y una de calcio que proporcionan una concentración de iones sodio de 40 a 50mM y una concentración de iones calcio de 0,1 a 0,7mM, donde la sal de sodio y la sal de calcio son sales que comprenden contraiones seleccionados del grupo de cloruro, sulfato, fosfato y carbonato de hidrógeno	Adición de sales de sodio y calcio al medio de contraste, dichas sales son aniones de cloruro, sulfato, fosfato y carbonato de hidrógeno. (Pág. 15, líneas 3-13)	iones de sodio 15 a 75mM iones de Calcio 0,05 a 0,7mM. La fuente de los iones sodio y calcio corresponde a sales fisiológicamente tolerables como de cloruro, fosfato y carbonato de hidrógeno (Pág. 13, líneas 19-33, Pág. 27, Rv. 1-3 y Pág. 28, Rv.13)

Se establece que la diferencia entre la composición definida en la reivindicación 1 y la composición revelada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada define las concentraciones de los iones sodio (40-50mM) y calcio (0,1 a 0,7mM) mientras que la composición divulgada en el documento D1 enseña la presencia de los iones sodio y calcio en la composición sin establecer sus concentraciones. El efecto que logra el incluir a los iones sodio a una concentración de 40mM-50mM y de calcio de 0,1mM a 0,7mM, consiste en que se aumenta la capacidad cardioprotector de la composición.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo proporcionar composiciones alternativas de derivados de triiodobencentricarboxamida útiles en pruebas de contraste de Rayos X que presenten un menor riesgo.

Sin embargo, la inclusión en una composición de contraste para pruebas con rayos X de iones sodio con concentraciones entre 40mM-50mM y de iones de calcio con concentraciones entre 0,1mM-0,7mM para aumentar la capacidad cardioprotectora de la composición, está divulgada en el documento D2 que revela medios de contraste fisiológicamente aceptables usados en exámenes médicos con rayos X, que incluyen derivados de yodos combinados con iones de calcio (0,05mM-0,7mM) y sodio(15mM-75mM) y como éstos últimos tienen un efecto cardioprotector (Resumen, Página 13, líneas 19-33, Página 24, línea 20 a 29, Página 27, Reivindicaciones 1 a 3 y Página. 28, Reivindicación 13).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir concentraciones de iones sodio entre 15mM-75mM y de iones calcio entre 0,05mM-0,7mM de acuerdo con lo divulgado en el documento D2 dentro de la composición de contraste revelada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución No. **2395** del 30 de enero de 2015:

3.1 Violación del artículo 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

El Artículo 14 de la Decisión 486 establece que:

"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."

[Subrayado fuera del texto]

Señala el Artículo 18 de la Decisión 486:

Se considerará 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.

[Subrayado fuera del texto]

En este sentido, es posible establecer que una invención no resulta obvia cuando la persona del oficio normalmente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias sobre cómo solucionar el problema técnico.

En primer lugar, el documento D1 enseña composiciones útiles en el diagnóstico/contraste mediante rayos X, que comprenden derivados de triiodobencentricarboxamida combinados con sales de calcio y sodio (Resumen, Página 8, fórmula (IIIa), Página 15, líneas 3 a 26 y Página 55, Reivindicación 26).

Por su parte, el documento D2 divulga medios de contraste fisiológicamente aceptables usados en exámenes médicos con rayos X, que incluyen derivados de yodos combinados con iones de calcio y sodio y como éstos últimos tienen un efecto cardioprotector (Resumen y Página 24, línea 20 a 29).

En el presente caso, ni el documento D1 ni el documento D2 proveen enseñanzas o sugerencias suficientes para que dicha persona pueda derivar de manera obvia la presente invención.

La invención reivindicada es una composición de diagnóstico que tiene una combinación única y específica - Compuesto I (Ioforninol) con una concentración de iones de sodio de 45 mM y una concentración de calcio de 0.1-0.7mM.

En contraste, D1 no enseña ni sugiere tal combinación. D1 hace una declaración demasiado general sobre el uso de sodio y calcio sin ninguna mención de concentraciones. Aunque D2 menciona ciertos rangos de concentraciones, no es en el contexto del Compuesto I reivindicado.

Por lo tanto, la combinación de D1 y D2 no hace que la invención reivindicada sea obvia.

Es relevante tener presente que los resultados cardioprotectores superiores asociados a la composición de contraste reclamada fueron obtenidos en un estudio comparativo frente al producto Visipaque TM. Dichos resultados son inesperados teniendo en cuenta que, aunque el documento D2 revela el optimizar las concentraciones de sodio y calcio, no especifica ni menciona el agente de contraste divulgado en la presente solicitud.

Se enfatiza que la invención consiste en la combinación del compuesto I con una concentración específica de sodio y una concentración específica de calcio, no con el uso de sodio y calcio con cualquier agente de contraste. Teniendo en cuenta que D2 enseña que los compuestos de contraste pueden inducir arritmias cardiacas y que las adiciones de iones metálicos como el sodio en una concentración de 30mM reducen la aparición de dicha patología y que este efecto cardioprotector se aumenta por la adición del ion calcio (Pág. 6, líneas 11-37), una persona normalmente versada en la materia no tendría la suficiente motivación para incluir concentraciones de iones de sodio entre 15mM-75mM y de iones calcio entre 0,05mM-0,7mM dentro de la composición de contraste para alcanzar el efecto cardioprotector.

Adicionalmente, una persona normalmente versada en la materia entiende que el rango de concentración y la proporción de los iones en plasma, específicos, dependen, entre otras cosas, de las características propias de cada agente de rayos X (compuesto I en el presente caso vs. Iodixanol (VisipaqueTM) en D2), por ejemplo, de la concentración eficaz del agente en una composición y de la fuerza iónica/no iónica del agente, etc.

Por lo tanto, cuando dos compuestos estructuralmente diferentes se usan con sales de sodio y de calcio, no se pueden extrapolar válidamente los resultados con un compuesto para otro.

Lo anterior explica por qué la invención fue sorprendente, tal como se describe en la solicitud:

En la página 6, líneas 7 a 9 de la descripción, "El solicitante ha ahora sorprendentemente identificado una nueva composición de diagnóstico por rayos X que muestra un perfil de seguridad cardíaco superior en comparación con VisipaqueTM, según se muestra en estudios *in vivo* similares tal como se indicó anteriormente" (VisipaqueTM (Iodixanol))

En la página 8, líneas 17 a 20 de la descripción, "Sorpresivamente, el nuevo agente de contraste por rayos X, el Compuesto I, cuando se formuló en una composición de diagnóstico con como mucho 40-50 mM y 0,1-0,7 mM de CaCl₂ no mostró evidencias de fibrilación ventricular (ver la figura 3 y la Tabla 3 por detalles)".

En la página 8, líneas 21 a 24 de la descripción, "Al comparar los resultados de los dos estudios diferentes, un incremento en la frecuencia de la fibrilación ventricular desde 0% a 100% se observó con VisipaqueTM. Sin embargo, incluso a una dosis alta, el agente de contraste por rayos X dimérico, el Compuesto I, no mostró fibrilación ventricular".

En conclusión, el objeto de la presente solicitud busca proteger el rango óptimo de concentraciones de iones de sodio y calcio en el medio de contraste que reduce la incidencia de fibrilación cardíaca en un 100%. Este argumento encuentra sustento en el ejemplo 2, tabla 3 y figura 3 de la descripción. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia no podría derivar de manera obvia la concentración específica a la que se llegó en la presente solicitud, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2, haciendo de la misma novedosa y con nivel inventivo.

Por otra parte, es importante mencionar los resultados del examen preliminar internacional facultativo de patentabilidad que fue solicitado previo a la presentación de la aplicación internacional.

Para dicho análisis se consideraron los siguientes documentos:

A1: WO 2009/008734 A2 (GE HEALTHCARE SA) del 15 de enero 2009 (que corresponde al mismo documento D1 citado por el examinador en esta oportunidad)

A2: WO 91/13636 A1 (NYCOME AS) del 19 de septiembre 1991 (que corresponde al mismo documento D2 citado por el examinador en esta oportunidad)

A3: EP 0 390 242 A1 (NYCOME AS) del 03 de octubre 1990.

A1 da a conocer el compuesto I de las reivindicaciones 1 y 9 como fueron presentadas inicialmente con la presente solicitud al igual que en el ejemplo 1 y el primer compuesto enumerado en la reivindicación inicial 24. El documento A1 hace referencia a un dímero de agentes de contraste de rayos X que consiste de 6 átomos de yodo (3 en cada monómero fenilo). En las páginas 14 a 15 de A1, también se da a conocer que las composiciones de rayos X realizadas con los compuestos reivindicados en dicho documento, pueden ser optimizados, generando la menor toxicidad posible en la forma descrita en los documentos A2 y A3. Es decir, mediante la adición de iones de sodio y calcio es posible ajustar la tonicidad de la composición (página 15, párrafo 2).

A2 describe un agente de contraste de rayos X (en particular el iodixanol no iónico), composiciones con toxicidad y efectos secundarios reducidos debido a la inclusión de sodio, generalmente en un intervalo de 15 a 75 mM, y la inclusión adicional de calcio, generalmente en un intervalo de hasta 0,8 mM (por ejemplo, 0,1-0,6 mM), y opcionalmente también cationes de plasma adicionales (K, Mg). Las realizaciones de intervalos y proporciones de iones de plasma de concentración específica dependen, entre otras cosas, de las características del agente de rayos X (3, 6 o más átomos de yodo, iónico/ no iónico, la concentración en la composición, etc.) e incluyen 65-75 mM de Na + 0,3-0,6 mM Ca, y 25 a 35 mM de Na + 0,1-0,3 mM Ca.

Por su parte A3 describe un agente de contraste de rayos X (en particular el iodixanol no iónico), composiciones con toxicidad y efectos secundarios reducidos debido a la inclusión de sodio, en particular en el rango relativamente estrecho de 20 a 60 mM, y, además, calcio, en cantidades de 0.3 a 0,6 mM iodixanol.

A1 puede considerarse como el arte previo más próximo a la materia reclamada en la presente solicitud.

De acuerdo con el examinador encargado del Examen Internacional Preliminar sobre Patentabilidad, el pliego reivindicatorio inicial completo es novedoso, inventivo y tiene aplicabilidad industrial. Específicamente, en el cuadro No. V, se establece:

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

Con respecto a la novedad y nivel inventivo, se analiza lo siguiente:

Novedad: El objeto de las reivindicaciones de la presente solicitud difiere de Agg1 porque el Compuesto I, también conocido como iofarminol, se selecciona en dicho documento como un agente de formación de imágenes de rayos X en una composición que comprende una combinación de sodio y calcio para la reducción de la toxicidad y los efectos secundarios de los agentes de rayos X. El sodio está presente en un rango entre 40 y 50 mM, mientras que el calcio se encuentra en cantidades de 0,1-0,7 mM. Por consiguiente, la presente solicitud se considera novedosa.

Nivel inventivo: La solución que se propone a este problema con base en las reivindicaciones de la presente solicitud, se considera con nivel inventivo de acuerdo a lo siguiente:

La descripción de la presente solicitud, en las páginas 8 a 9 muestra ejemplos, figuras, y el efecto de las opciones que se mencionaron previamente en la novedad. El problema a ser resuelto por la presente invención puede establecerse así: *cómo proporcionar composiciones de agentes de contraste de rayos X de un dímero no iónicos mejorados.*

En primer lugar, en las concentraciones seleccionadas de 45 y 0,5 mM, la adición de Na y Ca se aproxima a la composición del Compuesto I a un estado fisiológico, en el sentido que la concentración de Na⁺ se acerca a su concentración intersticial normal. En función de esta concentración, en una composición que comprende el Compuesto I, el nivel de Ca⁺⁺ se optimiza en vista de sus efectos hemodinámicos al tiempo que evita el aumento del inotropismo negativo (páginas 8-9).

Por otra parte, el Compuesto I da lugar a menos efectos adversos DAR (efectos de retraso) que el iodixanol, ya que su estructura alterada (2 grupos acetilo en iodixanol han sido sustituidos con

grupos formilo 2) es capaz, en menor medida que el iodixanol, de estimular la proliferación de células T, que se sabe es la causa subyacente de la DAR (tópica).

Por lo tanto las características seleccionadas combinadas de las reivindicaciones de la presente solicitud, dan lugar a un efecto técnico que, sobre la base del arte previo disponible, un experto normalmente versado en la materia no habría esperado.

Además, es importante resaltar que la búsqueda realizada reveló diversos documentos (no citados en los resultados del examen preliminar internacional facultativo de patentabilidad), que buscan optimizar cantidades de sodio y calcio, siempre con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad del contraste de rayos X del agente en cuestión. Del total de estos documentos, se desprende que las propiedades del agente de contraste de rayos X en sí, es una medida importante, por cuanto influye en las cantidades óptimas de sodio y calcio para ser utilizados en las composiciones con el agente.

En conclusión, la opinión escrita de los resultados del examen preliminar internacional facultativo de patentabilidad, son otro indicio de que la presente invención cuenta con novedad y nivel inventivo sobre el arte previo.

Para mejor referencia, se adjunta copia de este documento.

3.2 Conclusión

Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia, la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **“UNA COMPOSICION DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN DIMERO DERIVADO DE TRICARBOXAMIDA COMBINADO CON SALES DE SODIO Y DE CALCIO”** a favor de **GE HEALTHCARE AS**, por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. PETICIÓN

Solicito a su despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. **2395** del 30 de enero de 2015 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocatoria, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **“UNA COMPOSICION DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN DIMERO DERIVADO DE TRICARBOXAMIDA COMBINADO CON SALES DE SODIO Y DE CALCIO”**

6. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **12 068011** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada **“UNA COMPOSICION DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN DIMERO DERIVADO DE TRICARBOXAMIDA COMBINADO CON SALES DE SODIO Y DE CALCIO** a favor de **THE DIRECTV GROUP, INC.**

7. NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

GE HEALTHCARE AS

Nycoveien 2,
Postboks 4220,
Nyladen N-0401 Oslo
NORUEGA

8. ANEXOS

- Opinión escrita de los resultados del examen preliminar internacional facultativo de patentabilidad

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

9. NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**,
teléfono 7560770.

Del Señor Superintendente,


Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
Calle 94 A No. 7 A-09
Teléfono: 7560770 - 7550158

Bogotá, D.C. - 3 MAR. 2015.
MCA/IK
P2449
MEMORIAL RECURSO REPOSICION

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PN0999-PCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2010/066351	International filing date (day/month/year) 28 October 2010 (28.10.2010)	Priority date (day/month/year) 29 October 2009 (29.10.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant GE HEALTHCARE AS			

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).		
2.	This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.		
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.			
3.	This report contains indications relating to the following items:		
☒	Box No. I	Basis of the report	
☐	Box No. II	Priority	
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
☐	Box No. VI	Certain documents cited	
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application	
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Date of issuance of this report 01 May 2012 (01.05.2012)
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Agnès Wittmann-Regis
Form PCT/IB/373 (January 2004)		e-mail: pt06.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/EP2010/066351	International filing date (day/month/year) 28.10.2010	Priority date (day/month/year) 29.10.2009	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K49/04			
Applicant GE HEALTHCARE AS			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Kanbier, Titia Telephone No. +31 70 340-3465
---	--	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/066351

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Remark

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment or method of diagnosis, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. This may apply in particular to present claim 16 (and to claim 13).

Disclosures

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2009/008734 A2 (GE HEALTHCARE AS) 15 January 2009 cited in the application
- D2 WO 91/13636 A1 (NYCOMED AS) 19 September 1991 cited in the application
- D3 EP 0 390 242 A1 (NYCOMED AS) 3 October 1990 cited in the application

D1 discloses Compound I of present claims 1 and 9 in its example 1 and as the first compound listed in claim 24. D1 generally refers to dimer X-ray contrast agents having 6 iodine atoms (3 on each phenyl monomer). On pages 14-15, D1 also discloses that the X-ray compositions made with the compounds claimed therein can be optimized for giving rise to the least possible toxicity in the manner described in D2 and D3, i.e. generally by adding Na and Ca ions to adjust the composition's tonicity (page 15, second paragraph).

D2 discloses X-ray contrast agent (notably the non-ionic iodixanol) compositions with reduced toxicity and side effects due to the inclusion of Na, generally in a range of 15-75 mM, and the further inclusion of at least Ca, generally in a range of up to 0.8 mM (e.g. 0.1-0.6 mM); and optionally also further plasma cations (K, Mg).

Embodiments of specific concentration ranges and ratios of plasma ions depend *inter alia* on the characteristics of the X-ray agent (3-, 6- or more iodine atoms, ionic/non-ionic, concentration in the composition, etc) and include 65-75 mM Na + 0.3-0.6 mM Ca, and 25-35 mM Na + 0.1-0.3 mM Ca.

D3 discloses X-ray contrast agent (notably the non-ionic iodixanol) compositions with reduced toxicity and side effects due to the inclusion of Na, notably within the relatively narrow range of 20-60 mM, and additionally Ca, in amounts of 0.3-0.6 mM for iodixanol.

D1 can be regarded as being the prior art closest to the subject-matter of present claims 1-16. For a detailed disclosure of this document, see above. For more detailed information concerning relevant passages in the cited documents, reference is also made to the International Search Report.

Novelty

The subject-matter of the claims therefore differs from D1 in that Compound 1, a.k.a. ioforminol, is selected in D1 as the X-ray imaging agent in a composition which comprises a combination of Na and Ca for reducing toxicity and side effects of the X-ray agent; Na being present in a narrow range of 40-50 mM, and Ca being present in amounts of 0.1-0.7 mM, and is therefore new (Article 33(2) PCT).

Inventive Step

The solution to this problem proposed in the claims of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for two reasons:

According to the present application, pages 8-10, as supported by the examples and figures, the effect of the selections listed under "Novelty" above together give rise to a very favourable safety profile. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as, providing improved non-ionic dimer X-ray contrast agent compositions.

Primo, at preferred concentrations of 45 and 0.5 mM, the addition of Na and Ca approaches the composition of Compound 1 to a physiological state, in the sense that the Na⁺ concentration thus comes closer to its normal interstitial concentration. As a function of this concentration in a composition comprising Compound 1, the level of Ca⁺⁺ is optimized in view of its hemodynamic effects while preventing the increase of negative inotropy (pages 8-9).

Secundo, Compound 1 gives rise to less DAR (delayed adverse effects) than iodixanol, because its altered structure (2 acetyl groups in iodixanol have been replaced with 2 formyl groups) is able only to a lesser extent than iodixanol to stimulate T-cell proliferation, which is known to be the underlying cause of the (topical) DAR.

Thus the combined selected features of the claims give rise to a technical effect which, based on the available prior art, a skilled person would not have expected.

Additionally, it may be of interest to note that the search revealed many documents (not cited herein), in which optimized amounts of Na and Ca are sought, always with the aim of (further) improving the safety profile of the X-ray contrast agent in question. From the total of these documents, it transpires that the properties of the X-ray contrast agent itself to an important extent influence the optimum amounts of Na and Ca to be used in compositions with the agent. This conclusion may be considered to be part of common general knowledge.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/066351

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K49/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/008734 A2 (GE HEALTHCARE AS) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application claim 24; example 1	1,9
A	WO 91/13636 A1 (NYCOMED AS) 19 September 1991 (1991-09-19) cited in the application pages 6-12; claims 1-3,8-9,14; examples 2-7 page 9, lines 24-27 page 12, lines 1-7	1-16
A	EP 0 390 242 A1 (NYCOMED AS) 3 October 1990 (1990-10-03) cited in the application page 4, lines 18-25,53-55; claims 1, 2, 6, 9, 12, 13 page 3, lines 46-49	1-11, 13-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 February 2011		Date of mailing of the international search report 16/02/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbier, Titia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/066351

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
W0 2009008734	A2	15-01-2009	AU	2008273037 A1		15-01-2009
			CN	101687051 A		31-03-2010
			EP	2178568 A2		28-04-2010
			JP	2010533172 T		21-10-2010
			KR	20100033405 A		29-03-2010
			US	2010322868 A1		23-12-2010
W0 9113636	A1	19-09-1991	AT	141519 T		15-09-1996
			AU	645544 B2		20-01-1994
			CA	2076861 A1		10-09-1991
			CN	1056058 A		13-11-1991
			CS	9100619 A2		15-09-1991
			DE	69121562 D1		26-09-1996
			DE	69121562 T2		16-01-1997
			DK	0521880 T3		09-09-1996
			DZ	1506 A1		13-09-2004
			EG	19889 A		31-03-1996
			EP	0521880 A1		13-01-1993
			ES	2090315 T3		16-10-1996
			FI	923962 A		04-09-1992
			GR	3020842 T3		30-11-1996
			GR	3033898 T3		30-11-2000
			HK	1003563 A1		30-10-1998
			HR	930773 A2		31-10-1997
			HU	62490 A2		28-05-1993
			HU	217075 B		29-11-1999
			IE	910775 A1		11-09-1991
			IL	97455 A		27-11-1995
			JP	5504953 T		29-07-1993
			JP	3215703 B2		09-10-2001
			LV	10058 A		10-05-1994
			NO	923485 A		05-11-1992
			OA	9667 A		15-05-1993
			PT	96978 A		31-10-1991
			RO	111543 B1		29-11-1996
			TR	25738 A		01-09-1993
			US	5328680 A		12-07-1994
EP 0390242	A1	03-10-1990	AT	123954 T		15-07-1995
			AU	638235 B2		24-06-1993
			AU	5185490 A		22-10-1990
			BG	60951 B1		31-07-1996
			CA	2046886 A1		18-09-1990
			CN	1045528 A		26-09-1990
			CZ	281381 B6		11-09-1996
			DD	295992 A5		21-11-1991
EP 0390242	A1		DE	69020208 D1		27-07-1995
			DE	69020208 T2		21-03-1996
			DK	0390242 T3		14-08-1995
			EG	19431 A		31-10-1995
			W0	9011094 A1		04-10-1990
			EP	0463013 A1		02-01-1992
			ES	2073505 T3		16-08-1995
			GR	3017133 T3		30-11-1995
			HU	59015 A2		28-04-1992
			IE	67885 B1		01-05-1996
			IL	93752 A		11-11-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/066351

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2977045 B2	10-11-1999
		JP 4504114 T	23-07-1992
		NO 913641 A	16-09-1991
		NZ 232954 A	28-04-1992
		OA 9392 A	15-09-1992
		PT 93471 A	07-11-1990
		RO 112246 B1	30-07-1997
		RU 2088261 C1	27-08-1997
		TR 25111 A	01-11-1992
		ZA 9002052 A	28-12-1990
