

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 13-248770- -3	FECHA: 2014-07-30 09:24:49		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-248770- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9250
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/057013				
Fecha de Presentación Internacional	17/04/2012				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	13-248770-00000-0000	21 de octubre de 2013
Reivindicaciones:	13-248770-00000-0000	21 de octubre de 2013
Prioridad:	DE 102011 100 128.3	21 de abril de 2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486). Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA”

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar un proceso para producir gadobutrol (gadolinio) de alta pureza (99,7 a 99,9%) para preparar una

formulación para administración parenteral como agente de contraste para resonancia magnética, para solucionar este problema la solicitud presenta un proceso de cristalización de gadobutrol (gadolinio).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 257/02.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es dado que la solicitud contiene 15, es decir más de diez (10) reivindicaciones y no se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 6 a 14 no son claras porque el contenido de agua y de impurezas del producto reivindicado no son características técnicas que lo definan, dado que un compuesto se caracteriza por su estructura química. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 21 de abril de 2011.

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

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5994536	"Process for mono- and 1,7-bis-N- beta -hydroxyalkylation of cyclene"	30/Noviembre/ 1999
D2	EP0988294	"A process for the preparation of macrocyclic chelants and the chelates thereof with paramagnetic metal ions"	29/Marzo/2000

El documento D1¹ divulga un procedimiento para la mono-y 1,7-bis-N-beta-hidroxiálquilación del ciclono, el correspondiente mono-y 1,7-bis-N-beta-hidroxiálquilo-1 ,4,7,10-tetraazaciclododecano complejos-Li-sal como productos intermedios en el proceso y el uso del complejo de la N-(6-hidroxi-2 ,3-dimetil-1,3-dioxepan-5-il) 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con LiCl para la producción de gadobutrol [Di-s ocmplex de N-(1-hidroxi-metil-2,3-dihidroxipropil)1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano] (resumen).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5994536A&KC=A&FT=D&ND=&date=19991130&DB=&locale=en_EP

El documento D2² divulga un proceso para la preparación de complejos de quelantes macrocíclicos con iones paramagnéticos de metal trivalente de fórmula (XII), que comprende: a) reacción de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con trietilortoformiato dar 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahydrotetraazacycloocta [cd] pentaleno; b) reacción de carboximetilación en agua; c) reacción de hidrólisis en condiciones básicas; d) alquilación de acuerdo con métodos conocidos con un epóxido en agua; e) la formación de complejos de acuerdo con métodos conocidos llevadas a cabo en agua mediante la adición de una sal de metal paramagnético; f) purificación por diafiltración, la desalinización final de la solución acuosa en resinas de intercambio iónico y g) cristalización o recuperación (resumen).

El documento D3³ divulga

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Proceso para producir gadobutrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) que comprende hacer reaccionar cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a altas temperaturas, alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, continuando el trabajo en condiciones ácidas, eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio, luego ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico, concentrar la solución y agregar alcohol, calentar bajo reflujo y, luego de enfriar, aislar y secar el producto crudo, disolver el producto crudo en agua y purificar con una cascada de intercambiadores de iones, luego tratar con carbón activado seguido de filtración estéril, luego llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar el producto.”* (Pág. 101 del radicado 13-248770-00000-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0988294&KC=&locale=en_EP&FT=E

³

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Proceso para producir gadobutrol	Proceso para producir gadobutrol	Proceso para producir gadobutrol
hacer reaccionar:	hacer reaccionar:	hacer reaccionar:
ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano)	ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano)	ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano)
+	+	+
4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a alta temperatura	4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a alta temperatura	4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a 110-150 °C
	(Ejs. 1 a 4)	(reiv 1, a))
alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino	alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino	alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino
	(Ej. 5)	(reiv 1, b))
acidificar el medio	acidificar el medio (ác tri Cl acético)	acidificar el medio
	(Ej. 5)	(reiv 1, b))
eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio	eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio	eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio
	(Ej. 5)	(reiv 1, e) y reiv 10)
ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico	ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico	no menciona
	(Ej. 5)	
concentrar, agregar alcohol, calentar, enfriar, aislar, secar el producto crudo; disolver en agua, purificar con intercambiadores de iones, tratar con carbón activado, filtrar (estéril), llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar	concentrar, agregar alcohol, calentar, enfriar, aislar, secar el producto crudo; disolver en agua, purificar con intercambiadores de iones, tratar con carbón activado, filtrar (estéril), llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar	concentrar, agregar alcohol, calentar, enfriar, aislar, secar el producto crudo; disolver en agua, purificar con intercambiadores de iones, tratar con carbón activado, filtrar (estéril), llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar
	(Ej. 5)	(reiv 1, f) y g))

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un proceso para la preparación de complejos de quelantes macrocíclicos con iones paramagnéticos de metal trivalente de fórmula (XII), que comprende: a) reacción de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con trietilortoformiato dar 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahydotetraazacycloocta [cd] pentaleno; b) reacción de carboximetilación en agua; c) reacción de hidrólisis en condiciones básicas; d) alquilación de acuerdo con métodos conocidos con un epóxido en agua; e) la formación de complejos de acuerdo con métodos conocidos llevadas a cabo en agua mediante la adición de una sal de metal paramagnético; f) purificación por diafiltración, la desalinización final de la solución acuosa en resinas de intercambio iónico y g) cristalización o recuperación (resumen). El proceso consta de los pasos de: hacer reaccionar ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) + 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a 110-150 °C (reivindicación 1, a)), alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino (reivindicación 1, b)), acidificar el medio (reivindicación 1, b)), eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio (reivindicación 1, e) y reivindicación 10), concentrar, agregar alcohol, calentar, enfriar, aislar, secar el producto crudo; disolver en agua, purificar con intercambiadores de iones (donde el primer intercambiador de iones es fuertemente básico (reivindicación 1, f) y reivindicación 11), tratar con carbón activado, filtrar (estéril), llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar (reivindicación 1, f) y g)).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el proceso divulgado en el documento D2 consiste en que no tiene la etapa de ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico después de agregar el óxido de gadolinio.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente SULFONIL FENIL proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2, puesto que con el proceso del documento D2 ya se obtiene gadobutrol.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el proceso conocido en documento D2 para proporcionar otro proceso alternativo.

El documento D1 un proceso para la mono-y 1,7-bis-N-beta-hidroxialquilación del cicleno, el correspondiente mono-y 1,7-bis-N-beta-hidroxialquilo-1,4,7,10-tetraazaciclododecano complejos-Li-sal como productos intermedios en el proceso y el uso del complejo de la N-(6-hidroxi-2 ,3-dimetil-1,3-dioxepan-5-il) 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con LiCl para la producción de gadobutrol [Di-s ocmplex de N-(1-hidroxi-metil-2,3-dihidroxipropil)1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano] (resumen). El proceso consta de los pasos de hacer reaccionar cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) + 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a alta temperatura (Ejs. 1 a 4), alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino (Ej. 5), acidificar el medio (con ácido tri Cloro acético) (Ej. 5), eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio (Ej. 5), ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico (Ej. 5), concentrar, agregar alcohol, calentar, enfriar, aislar, secar el producto crudo; disolver en agua, purificar con intercambiadores de iones, tratar con carbón activado, filtrar (estéril), llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar (Ej. 5).

Por lo tanto, la persona normalmente conocedora de la materia, incluiría la etapa de ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico después de agregar el óxido de gadolinio, tal como enseña el documento D1 (Ej. 5) en el proceso que se conoce en el documento D2, llegando así al proceso alternativo reivindicado. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

El compuesto Gadobutrol mencionado en las reivindicaciones 6 a 14 no es nuevo, dado que este compuesto es conocido en los documentos D1 (reivindicación 11) y D2 (Ej. 2 y reivindicaciones).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5994536	1 – 5 6 – 14	Nivel Inventivo Novedad
D2	EP0988294	1 – 5 6 – 14	Nivel Inventivo Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-08-05

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Sandra Carolina Crespo