

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Señores

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN DE MEDIOS DE CONTRASTE Y PROCESO PARA PREPARARLOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/082117

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de noviembre de 2019.

PRIORIDAD: 23/11/2018 EP 18208090.3

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se les comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de formulaciones de agentes de contraste con una mayor eficacia, con una reducción de la dosis administrada y menor riesgo de la acumulación de Gd en el organismo.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formulaciones farmacéuticas que comprenden tetra-quelatos derivados de DO3A de iones de lantánido, que exhiben una alta relaxividad y otras propiedades útiles para su uso como agente de contraste en procedimiento de diagnóstico médico por imágenes, por ejemplo, en procedimiento de diagnóstico por imágenes de resonancia magnética (MRI).

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de mayo de 2021, bajo el número NC2021/0006031, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 22 no es patentable, toda vez que se relaciona con *“un método para obtener imágenes del cuerpo entero de un individuo, para obtener imágenes (...) en que el cuerpo entero o la parte del cuerpo del individuo comprende la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 (...)”*.

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 26 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman el *“uso de un tetra-quelato derivado de DO3A con cantidad subestequiométrica de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se selecciona del grupo que consiste en: quelato derivado de Gd^{3+} -DO3A de la fórmula (Gd^{3+} -II-a), (...) quelato derivado de Gd^{2+} -DO3A de la fórmula (Gd^{2+} -II-a), (...) quelato derivado de Gd^{3+} -DO3A de la fórmula (Gd^{3+} -II-a) (...) y tetra-ligando derivado de DO3A de la fórmula (II-a) (...) o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos, para la elaboración de agentes de contraste para imágenes de resonancia magnética”*.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN TETRA-QUELATO DERIVADO DE DO3A CON UN SOLVENTE Y UN TAMPÓN”**.

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 7, 13, 14 a 20 y 23, no son claras cuando mencionan las expresiones *“opcionalmente”*, *“por lo menos”* y *“preferentemente”*, *“inclusive”*, la cual precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que la definición del tetra-quelato derivado de DO3A es bastante general en la definición de sus grupos sustituyentes R1, M, X, R2, R3, R4, R5, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger.
- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 y 23 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5, X y M comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 10, 13 a 17, no son concisas puesto que mencionan “*un solvente farmacéuticamente aceptable*”, “*un tampón*”, “*un ión de metal paramagnético*”, “*inferior o igual a*”, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de componentes que se encuentran en la formulación reivindicada y rangos de las proporciones y que se encuentren debidamente sustentados.
- Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1 a 21, 23 a 25, no tienen sustento en la descripción los siguientes términos: “*estereoisómero*” y “*tautómero*”. Se sugiere eliminarlos de dichas reivindicaciones.
- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 13 a 20 mencionan un procedimiento, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y mediante sus condiciones técnicas esenciales. En consecuencia, se sugiere modificar dichas reivindicaciones para definir las etapas que caracterizan el procedimiento, con las variables específicas que intervienen en el mismo y que se constituyan en características diferenciales frente al estado de la técnica y que se encuentren sustentadas en la descripción dichas etapas y variables.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de noviembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018096082	“High relaxivity gadolinium chelate compounds for use in magnetic resonance imaging”	31 de mayo de 2018
D2	WO2016193190	“New gadoliniums chelate compounds for use in magnetic resonance imaging”	8 de diciembre de 2016

D1¹ divulga complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, a métodos para preparar dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos como agentes de contraste de MRI (Resumen; Pág. 21, lín. 19-32; Pág. 25, esquema 2; Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D; Pág. 88, lín. 24; Pág. 89, Pág. 38, 39 y 58, Ej. 1, 2, 6; reivindicaciones 1 y 7).

D2² divulga complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, métodos para preparar dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos como agentes de

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2018096082A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20180531&DB=&locale=en_EP

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016193190A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161208&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

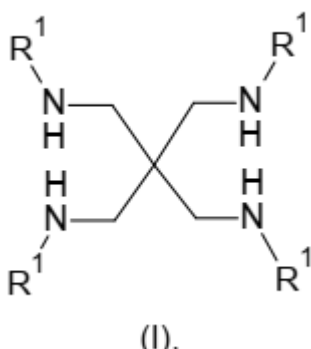
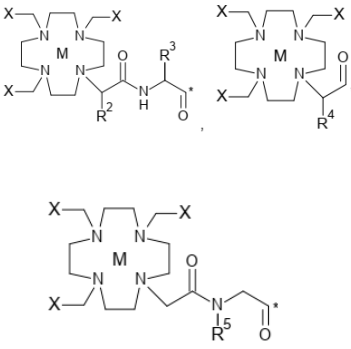
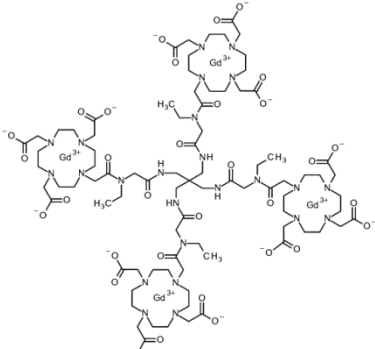
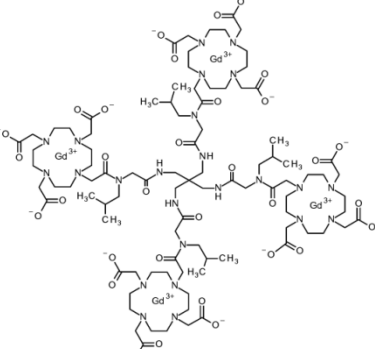
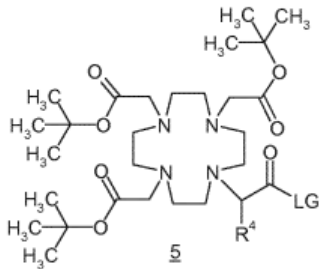
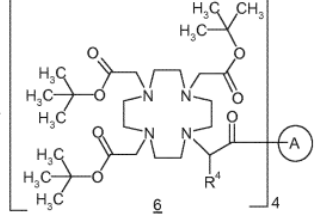
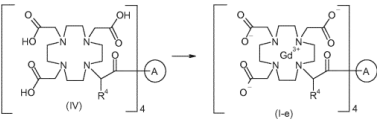
contraste de MRI (Resumen; Pág. 34, lín. 14-27; Pág. 44, esquema 5; Pág. 45, lín. 10-21; Pág. 57, esquema 11; Pág. 58, lín. 31 – Pág. 59, lín. 4; Pág. 88, ej. 3; Pág. 90, 98, ej. 3-1; Pág. 97, ej. 3-1g; pág. 99, 104, ej. 3-2; Pág. 138, lín. 27; Pág. 144, lín. 4; Pág. 145, lín. 4; Pág. 145, ej. F).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

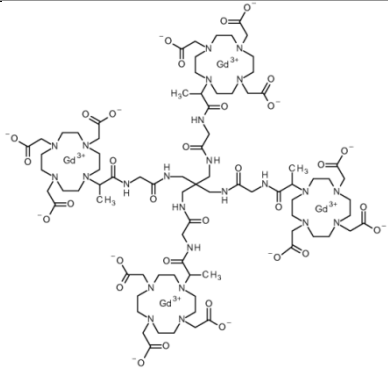
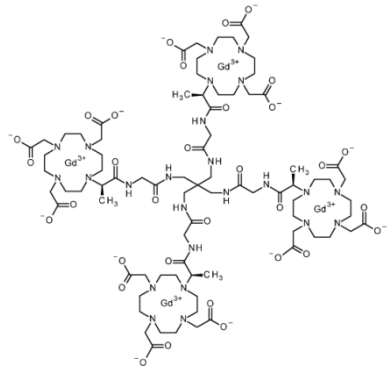
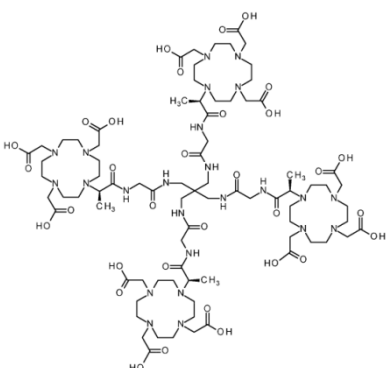
7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0006034 del 10 de mayo de 2021) refiere a: “Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):  (I), R¹ representa un grupo seleccionado de:  R², R³, R⁴ representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo–C1-C6, cicloalquilo–C3-C6, (alcoxi–C1-C2)–(alquil–C2-C3)– y fenilo, en donde dicho grupo alquilo–C1-C6 está	Compuesto formulado y administrado: (Pág. 84, lín. 4)  (Pág. 39, Ej. 2)  (Pág. 58, Ej. 6)	Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):  5  6  (Pág. 34, lín. 14-27; Pág. 44, esquema 5)

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo–C1-C3, haloalquilo–C1-C3 y alcoxi–C1-C3, y en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo–C1-C3, haloalquilo–C1-C3 y alcoxi–C1-C3, R⁵ representa un grupo seleccionado de: alquilo–C1-C6, cicloalquilo–C3-C6, (alcoxi–C1-C2)–(alquil–C2-C3)– y fenilo, en donde dicho grupo alquilo–C1-C6 está opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo–C1-C3, haloalquilo–C1-C3 y alcoxi–C1-C3, X representa un grupo C(=O)OH o C(=O)O–, y M representa un ion de un metal paramagnético, (...) dicha formulación comprende:		 (Pág. 88, Ej. 3)  (Pág. 90, Ej. 3-1)  (Pág. 97, ej. 3-1g)
Un solvente farmacéuticamente aceptable	Un solvente: solución acuosa estéril (Pág. 84, lín. 4)	Un solvente: para solución estéril, suspensión (Pág. 34, lín. 14-27) Solvente: agua (Pág. 45, lín. 10-21) Tampón: Tris-HCl, pH 7.4 (Pág. 144, lín. 3)
Y opcionalmente comprende un tampón	Tampón: 10mM Tris-HCl, pH 7,4 (Pág. 85, Ej. C)	Agentes para ajustar pH (tampón) (Pág. 34, lín. 14-27)
El tetra-quelato derivado de DO3A tiene una concentración en la formulación en un intervalo de 1 a 1000 mmol de ión metálico paramagnético/L (inclusive): no es Gd³⁺ Y en un intervalo de 60 a 750 mmol de ión metálico	Concentración 53.8 mmol Gd/L (Pág. 84, lín. 4, 5). Concentración 5 mmol Gd/L (Pág. 85, Ej. C)	Concentración de Gd: 0.05 – 2 mM (Pág. 138, lín. 27) Concentración 5 mmol Gd/L (Pág. 144, lín. 4)

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

paramagnético/L (inclusive), en donde el ión del metal paramagnético también puede ser Gd^{3+}	El ión del metal paramagnético es Gd^{3+} (Pág. 85, Ej. D)	
--	---	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, a métodos para preparar dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos como agentes de contraste de MRI (Resumen; Pág. 21, lín. 19-32; Pág. 25, esquema 2; Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D; Pág. 88, lín. 24; Pág. 89, Pág. 38, 39 y 58, Ej. 1, 2, 6; reivindicaciones 1 y 7).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la formulación divulgada en D1, consiste en el rango de concentración del tetra-quelato derivado de DO3A.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el rango de concentración del tetra-quelato derivado de DO3A proporcione una formulación farmacéutica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de proporcionar otra formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir el rango de concentración del tetra-quelato derivado de DO3A en la formulación, ya está divulgado en D2 que se refiere a complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, métodos para preparar dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos como agentes de contraste de MRI (Resumen; Pág. 34, lín. 14-27; Pág. 44, esquema 5; Pág. 45, lín. 10-21; Pág. 57, esquema 11; Pág. 58, lín. 31 – Pág. 59, lín. 4; Pág. 88, ej. 3; Pág. 90, 98, ej. 3-1; Pág. 97, ej. 3-1g; pág. 99, 104, ej. 3-2; Pág. 138, lín. 27; Pág. 144, lín. 4; Pág. 145, lín. 4; Pág. 145, ej. F) en donde está inherente que las formulaciones divulgadas tengan una concentración del ión paramagnético tan baja como se encuentra en la reivindicación 5 de la presente solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el rango de concentración del tetra-quelato derivado de DO3A del D2 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona procesos para preparar dichas formulaciones en donde hay una preparación de una solución con el compuesto tetra-quelato derivado de DO3A, ajustar el pH, la concentración y eventualmente una etapa de esterilización (Pág. 58, lín. 31 – Pág. 59, lín. 4; Pág. 88, ej. 3; Pág. 144, Ej. D; Pág. 145, Ej. F).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12, así como las reivindicaciones 13 a 21 y 23 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018096082	1 a 21 y 23 a 25	Nivel inventivo
D2	WO2016193190	1 a 21 y 23 a 25	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se les indica que deben dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir 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.

Si como respuesta a este requerimiento, los solicitantes modifican el capítulo reivindicatorio, deberán observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberán tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006034		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/082117		21 de noviembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
23/11/2018				X					
Solicitante									
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y BAYER AKTIENGESELLSCHAFT									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	26	Art. 15	-	Art. 20	22	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-21, 23-25					
Palabras clave utilizadas				High relaxivity extracellular gadolinium chelate complexes; formulations Gd complexes; tetra-quelato derivado de DO3A; preparation formulation Gd complexes; compounds as MRI contrast agents; gadolinium chelate compounds					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 49/12, A61K 49/08, A61K 49/10				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
ISA/Patbase	WO2018096082	31/05/2018	1- 21 y 23 - 25	Resumen; Pág. 21, lín. 19-32; Pág. 25, esquema 2; Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D; Pág. 88, lín. 24; Pág. 89, Pág. 38, 39 y 58, Ej. 1, 2, 6; reivindicaciones 1 y 7				Y	
	WO2016193190	8/12/2016	1- 21 y 23 - 25	Resumen; Pág. 34, lín. 14-27; Pág. 44, esquema 5; Pág. 45, lín. 10-21; Pág. 57, esquema 11; Pág. 58, lín. 31 – Pág. 59, lín. 4; Pág. 88, ej. 3; Pág. 90, 98, ej. 3-1; Pág. 97, ej. 3-1g; pág. 99, 104, ej. 3-2; Pág. 138, lín. 27; Pág. 144, lín. 4; Pág. 145, lín. 4; Pág. 145, ej. F				Y	
ISA	WO2012143355	26/10/2012	-	-				A	
	WO2009103744	27/08/2009	-	-				A	
ISA/Googlepat	US5876695	2/03/1999	-	-				A	
WIPO	US20160051706	25/02/2016	-	-				A	
	EP0436579	4/08/1993	-	-				A	
	JP5763772	12/08/2015	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.									



Oficio N° 10669 de 26 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (6/06/2023)	

