

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

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: EP18208090.3 del 23/11/2018.

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 le 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de abril de 2024 bajo el número NC2021/0006034, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones y presentado el 10 de abril de 2024 bajo el número NC2021/0006034.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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. (...)”

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Tal como se señaló en los dos exámenes de fondo anteriores, 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. Se sugiere realizar las delimitaciones necesarias.

La reivindicación 1 no es clara 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 sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Adicionalmente, la reivindicación 1, 5, 8, 9, 10 y 11 no son claras puesto que mencionan “un solvente farmacéuticamente aceptable”, “un tampón”, “un ión de metal paramagnético”, “un agente de isotonicidad”, términos con los que se podrían presentar un sinnúmero de posibilidades que no delimitan la materia a reclamar. 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, la reivindicación 15 no es clara, porque no está definida por pasos o etapas y variables que intervienen en el método que se reclama. Se sugiere modificar dicha reivindicación para definir sus etapas que caracterizan dicho método y que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

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

5. 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
D3	WO2009103744	“Process for preparing a pharmaceutical formulation of contrast agents”	27 de agosto de 2009
D4	US5560903	“METHOD OF ENHANCING PARAMAGNETISM IN CHELATES FOR MRI”	1 octubre de 1996

El documento D1¹ divulga complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, a métodos para preparar dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos

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

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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).

El documento 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 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).

El documento D3³ se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre comprendida entre 0,002% y 0,4%, preferiblemente entre 0,02% y 0,3% y muy preferible entre 0,025%. % y 0,25%, eligiéndose el quelato macrocíclico entre DOTA, NOTA, DOTAGA, DO3A, BT-DO3A, HP-DO3A y PCTA, y preferentemente DOTA (Resumen; Pág. 1, lín. 26 a Pág. 3, lín. 3-4; Pág. 4, lín. 24 a Pág. 5, lín. 1).

El documento D4⁴ divulga formulaciones de los medios de diagnóstico y medios de contraste que contienen, por ejemplo, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de pH, agentes de isotonicidad, etc., y sus procesos de preparación (Ejemplos: 53 a 56).

6. 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.

6.1. 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 abril de 2024) 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	D3
Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):	Compuesto formulado y administrado: (Pág. 84, lín. 4)	Formulación farmacéutica que comprende un complejo de quelato macrocíclico

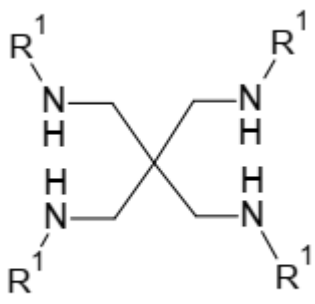
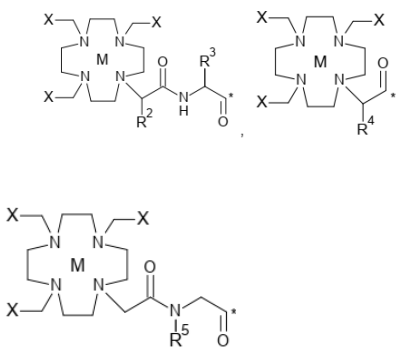
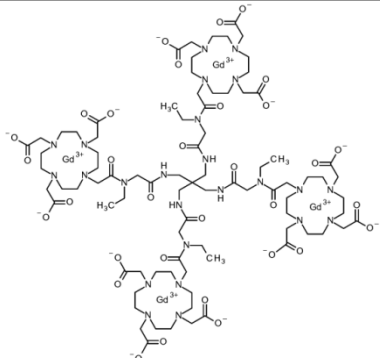
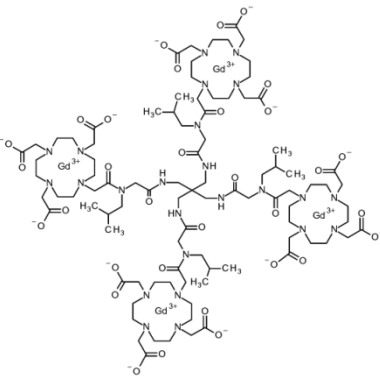
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016193190A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161208&DB=&locale=en_EP

³https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009103744A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20090827&DB=&locale=en_EP

⁴ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US38582725>

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

 (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 no sustituido o sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está no sustituido o 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 no sustituido o 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 no sustituido o 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	 (Pág. 39, Ej. 2)  (Pág. 58, Ej. 6)	
--	--	--

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

grupo fenilo está no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo-C ₁ -C ₃ , haloalquilo-C ₁ -C ₃ y alcoxi-C ₁ -C ₃ , X representa un grupo C(=O)OH o C(=O)O-, y M representa Gd ³⁺ , (...) dicha formulación comprende:		
un solvente farmacéuticamente aceptable	Un solvente: solución acuosa estéril (Pág. 84, lín. 4)	Un solvente (resumen)
y comprende un tampón	Tampón: 10mM Tris-HCl, pH 7,4 (Pág. 85, Ej. C)	Tampón (Pág. 10, lín. 15, 22; Ej. 3)
dicha formulación además comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, en donde el compuesto capaz de formar el ion de metal paramagnético es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción con respecto a una concentración total de iones Gd ³⁺ en la formulación en donde el tetra-quelato derivado de DO3A tiene una concentración en la formulación en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd ³⁺ /L (inclusive).	Concentración 53.8 mmol Gd/L (Pág. 84, lín. 4, 5). Concentración 5 mmol Gd/L (Pág. 85, Ej. C) El ión del metal paramagnético es Gd ³⁺ (Pág. 85, Ej. D)	Se emplea calcobutrol en las formulaciones de agentes de contraste Gd. (Pág. 1, lín. 26 a Pág. 3, lín 3; Pág. 3, lín. 3-4) Empleo de una porción de grupo quelante no complejoado como compuesto capaz de formar un quelato (Pág. 4, lín. 24 a Pág. 5, lín. 1) Quelato con el ion de metal paramagnético 0.002% a 0.4% mol/mol (Resumen)

El documento 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 el documento D1, consiste en calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol.

No hay evidencia de que el incluir específicamente calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol proporcione una formulación farmacéutica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto del documento D1, puesto que ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D).



Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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

Sin embargo, el incluir calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol en formulaciones de agentes de Gd-contraste, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre comprendida entre 0,002% y 0,4%, preferiblemente entre 0,02% y 0,3% y más preferible entre 0,025% y 0,25%, eligiéndose el quelato macrocíclico entre DOTA, NOTA, DOTAGA, DO3A, BT-DO3A, HP-DO3A y PCTA, y preferentemente DOTA (Resumen; Pág. 1, lín. 26 a Pág. 3, lín. 3-4; Pág. 4, lín. 24 a Pág. 5, lín. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol en formulaciones de agentes de Gd-contraste del documento D3 en la formulación del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 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.

La reivindicación independiente 8 (NC2021/0006034 del 10 de abril de 2024) refiere a: *“Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:	Procesos para preparar formulaciones:	Procesos para preparar formulaciones líquidas (Ej. 53 a 56)
a) proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;	Pueden contener convenientemente	Proporcionar un solvente (Ej. 53 a 56)
b) disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1, en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad para producir una solución de la formulación con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd3+/L (inclusive); y	coadyuvantes de formulación farmacéutica, por ejemplo, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, saborizantes y similares. Pueden formularse para administración parenteral o enteral o para administración directa en cavidades corporales. Por ejemplo, las formulaciones parenterales contienen una solución o suspensión estéril en una dosis de 0,0001-5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal, especialmente 0,005-0,5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal del compuesto de fórmula (I)	Buffer para un pH entre 7 y 8 (Ej. 53 a 56)
c) disolver una cantidad del compuesto capaz de formar un quelato con Gd3+ en una cantidad suficiente para producir una solución con una concentración en el intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion Gd3+, en donde el compuesto capaz de formar el quelato con Gd3+ es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).	Cuando el medio de contraste se formula para administración parenteral, será preferiblemente	Disolver el tetraquelato para producir una solución final (Ej. 53 a 56) Disolver en un agente de isotonicidad (Ej. 53 a 56) Ajustar el pH (8.1) (Ej. 53 a 56) Mezclar con exceso de solvente (Ej. 53 a 56)



Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

	isotónico o hipertónico y cercano a un pH de 7,4 (Pág. 34, lín. 16 a 27)	Esterilizar la solución (Ej. 53 a 56)
--	---	--

El documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, métodos para preparar dichos compuestos y sus formulaciones, 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).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el proceso para preparar una formulación farmacéutica divulgado en el documento D2, consiste en que no se establecen los pasos del proceso.

No hay evidencia de que el incluir los pasos de un proceso convencional de preparación de una formulación líquida proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el proceso del documento D2, puesto que ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 34, lín. 14-27).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar un proceso para preparar una formulación farmacéutica conocido en el documento D2 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir los pasos en un proceso de preparación de formulaciones de agentes de Gd-contraste, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a diferentes procesos convencionales de preparación de formulaciones de agentes de contraste empleando, por ejemplo, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de pH, agentes de isotonicidad, etc. (Ejemplos: 53 a 56).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los pasos de procesos convencionales de preparación formulaciones de agentes de Gd-contraste del D4 en el proceso del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 9 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018096082	1 a 7	Nivel inventivo
D2	WO2016193190	8 a 15	Nivel inventivo
D3	WO2009103744	1 a 7	Nivel inventivo
D4	US5560903	8 a 15	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

El solicitante manifiesta en la respuesta al segundo examen de fondo, lo siguiente:

1) Señala que el nuevo pliego reivindicatorio presentado supera todas las objeciones relacionadas con claridad y concisión que se realizaron en el segundo examen de fondo.

Frente a estos argumentos, esta Oficina observa que la materia reclamada aún es demasiado amplia y no permite distinguir con claridad cuál es la formulación de interés, ni tampoco saber cuál es el método de la reivindicación 15 que se pretende reclamar, con sus características técnicas esenciales de manera completa.

2) *El solicitante señala, que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo para el caso de la formulación y el método para su preparación. Señala: "(...) incluso si el arte previo citado hubiera insinuado las características estructurales de la presente invención (lo cual, nuevamente, no es el caso), ni D1 ni D3 habrían permitido la persona medianamente versada en la materia a prever razonablemente los efectos técnicos ventajosos detallados en el Capítulo Descriptivo. En particular, el uso de calcobutrol en la formulación condujo a que la cantidad de tetraquelato derivado de Gd4-DO3A de la Fórmula (I-a) permaneciera estable después de almacenarse durante 18 meses a 30 °C y después de almacenarse durante seis meses a 40 °C (Tabla 3 del Capítulo Descriptivo).*

En adición a lo anterior, los ensayos de osmolalidad revelaron que las formulaciones mencionadas son isotónicas con el plasma sanguíneo, y por lo tanto, deberían ser altamente tolerables en el sitio de inyección en comparación con otros productos disponibles comercialmente que presentan una osmolalidad más alta (Ejemplo 2 y Tabla 3). Además, se demostró que las formulaciones tienen una viscosidad solo ligeramente mayor que una solución de cloruro de sodio isotónica, lo que resulta en una buena tolerancia local de la aplicación de bolo intravenoso, permitiendo una aplicación conveniente y reproducible a través de un catéter largo y delgado durante la inyección manual y/o evitando cambios en la velocidad de flujo de líquido durante las transiciones de líquido de contraste a la inyección de solución salina durante las inyecciones con sistemas de inyección asistida. (...)

En cuanto al arte previo citado por el Despacho, y como señalé en respuesta al primer examen de fondo, D2 describe quelatos de gadolinio que tienen una alta relajación para su uso como agentes de contraste para MRI. En particular, D2 no describe el uso de calcobrutol u otros compuestos capaces de formar un quelato con un ion metálico paramagnético libre en cualquier solución de quelatos de gadolinio del tetraquelato derivado de DO3A. En adición a lo anterior, el Solicitante quisiera llamar la atención del Despacho sobre la Declaración Juramentada de Thomas Frenzel, incluida como Anexo 1, en la que el inventor proporciona argumentos adicionales relacionados con el nivel inventivo frente a D2. En particular, el inventor señala que D2 enseña que los quelatos tetra gadolinio derivados de DO3A tienen una alta estabilidad sin liberación detectable de iones de gadolinio y, por lo tanto, desaconsejarían la adición de un compuesto capaz de formar un quelato con Gd3+ libre. En particular, D2 muestra claramente que los complejos de Gd de D2 no muestran liberación de Gd3+ después de 15 días de incubación en plasma humano bajo condiciones fisiológicas ("la liberación de Gd3+ después de 15 días estaba por debajo del límite de cuantificación"(D2, Ejemplo D)). Por lo tanto, es claro que la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a cambiar la formulación reclamada para resolver un problema que, en vista de D2, no existe.(...)

En vista de lo anterior, si bien D4 hace referencia a formulaciones de los medios de diagnóstico y medios de contraste que contienen, y sus procesos de preparación, la combinación de D4 con D2 no llevaría a la persona medianamente versada en la materia al proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida como la de la presente

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

solicitud. En principio, porque no se puede argumentar que la persona medianamente versada en la materia podría tomar a D2 como punto de partida y mucho menos combinar sus enseñanzas con las de D4, para llegar al objeto de la Reivindicación 8."

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina se permite señalar, que los ensayos referenciados por el solicitante no están siendo realizados sobre las mismas formulaciones que se están reclamando exactamente en el capítulo reivindicatorio presentado en la última respuesta al segundo examen de fondo. Por lo anterior, se mantiene el argumento de que no hay evidencia de que el incluir específicamente calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol proporcione una formulación farmacéutica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto del documento D1, puesto que ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 84, lín. 4-5; Pág. 85, lín. 4, ej. D). Sumado a lo anterior y considerando que el incluir calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol en formulaciones de agentes de Gd-contraste, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre comprendida entre 0,002% y 0,4%, preferiblemente entre 0,02% y 0,3% y más preferible entre 0,025% y 0,25%, eligiéndose el quelato macrocíclico entre DOTA, NOTA, DOTAGA, DO3A, BT-DO3A, HP-DO3A y PCTA, y preferentemente DOTA (Resumen; Pág. 1, lín. 26 a Pág. 3, lín. 3-4; Pág. 4, lín. 24 a Pág. 5, lín. 1), la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a la materia reclamada.

En cuanto al proceso de preparación, tampoco hay evidencia de que el incluir los pasos de un proceso convencional de preparación de una formulación líquida proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el proceso del documento D2, puesto que ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 34, lín. 14-27). Y considerando que el incluir los pasos en un proceso de preparación de formulaciones de agentes de Gd-contraste, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a diferentes procesos convencionales de preparación de formulaciones de agentes de contraste empleando, por ejemplo, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de pH, agentes de isotonicidad, etc. (Ejemplos: 53 a 56), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría podido llegar al método de preparación reclamado. Finalmente frente al Anexo 1, no se observa que en dicho documento se encuentre evidencia de un efecto técnico asociado al método de preparación y tampoco que se asocie con los ensayos realizados en la descripción, a la luz de la reivindicación de proceso. Por lo tanto, el requisito de nivel inventivo no se cumple.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe 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, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá 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, deberá 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.

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006034		1°		2°		3°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/082117		21/11/2019							
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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 15					
Palabras clave utilizadas				High relaxivity extracellular gadolinium chelate complexes; AND//OR formulations Gd complexes; tetra-quelato derivado de DO3A; AND// OR preparation formulation Gd complexes; compounds as MRI; AND// OR contrast agents; gadolinium chelate compounds; Calcobutrol.					
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⁾		
Sipi	Sin resultados	-	-	-			-		
ISA/Patbase	WO2018096082	31/05/2018	1 a 7	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	8 a 15	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	1 a 7	Resumen; Pág. 1, lín. 26 a Pág. 3, lín. 3-4; Pág. 4, lín. 24 a Pág. 5, lín. 1			Y		
ISA/Googlepatent	US5876695	2/03/1999	-	-			A		
WIPO	US5560903	1/10/1996	8 a 15	Ej. 53 a 56			Y		
	US20160051706	25/02/2016	-	-			A		
	EP0436579	4/08/1993	-	-			A		
	JP5763772	12/08/2015	-	-			A		



Oficio N° 12653 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Googlepatent	EP2599777	5/05/2013	-	-	A
	WO2004039804	13/05/2004	-	-	A
	EP3196196	26/07/2017			
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(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: (04/07/2024)					