

Expediente No. NC2021/0006034
Fecha: 17 de octubre de 2024.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0006034
Solicitud de Patente de Invención titulada: “UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN TETRA-QUELATO DERIVADO DE DO3A CON UN SOLVENTE Y UN TAMPÓN”
Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Nuestra Ref.: P2021/000084

RESPUESTA AL OFICIO No. 12653, NOTIFICADO EL 22 DE JULIO 2024
(TERCER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 10 de abril de 2024 en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:
- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 14 y 15;
 - las nuevas Reivindicaciones 2 a 11 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 13, respectivamente;
 - en la Reivindicación 1:
 - o el tetra–quelato derivado de DO3A se limita de acuerdo con las fórmulas (I–a), (I–b) y (I–c), lo que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 3;

- intervalo del Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) se limita a 0,05% a 0,5% mol/mol, lo que encuentra soporte en la página 35 del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 12, la cual encuentra soporte en la nueva Reivindicación 1, en la antigua Reivindicación 3 y en las páginas 35 y 50 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustaron las numeraciones y dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio en vista de las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas con el Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio es excesivamente complejo porque la definición del tetra-quelato derivado de DO3A es general en la definición de sus grupos sustituyentes R^1 , M, X, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , lo cual dificulta determinar el alcance de la invención;
- la Reivindicación 1 no es clara porque las definiciones de R^1 , M, X, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección;
- las Reivindicaciones 1, 5, 8 a 11 no son concisas porque mencionan “*un solvente farmacéuticamente aceptable*”, “*un tampón*”, “*un ión de metal paramagnético*” y “*un agente de isotonicidad*”, lo que podrían presentar un sinnúmero de posibilidades que no limitan la materia reclamada;
- la Reivindicación 15 no es clara porque no está definida por pasos o etapas y variables que intervienen en el método que se reclama.

b- i) En respuesta a este punto, me permito llamar la atención del Despacho a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como mencioné en el primer punto de este memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 14 y 15, con lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, me permito señalar que, con el único fin de facilitar el trámite, en la Reivindicación 1 el tetra–quelato derivado de DO3A se limita de acuerdo con las fórmulas (I–a), (I–b) y (I–c). Adicionalmente me permito resaltar que en respuesta al anterior examen de fondo, el ion de metal paramagnético M libre se limitó al catión Gd^{3+} . De esta manera, y a la luz de las drásticas limitaciones realizadas, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una **generalización razonable** de las formulación farmacéutica líquida divulgadas e ilustradas en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia.

No obstante, y sin perjuicio de las drásticas limitaciones realizadas al alcance de la Reivindicación 1, me permito señalar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para **la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste,** siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, lo que se demostrara en el presente documento. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos ilustrados en los ejemplos, evitando de este modo cometer una infracción y aprovechando indebidamente el desarrollo realizado por el Solicitante, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

iii) Por otra parte, con respecto a los términos “*un solvente farmacéuticamente aceptable*”, “*un tampón*” y “*un agente de isotonicidad*”; aun presentes en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho, y me permito reiterar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para **la totalidad de un concepto inventivo desarrollado,** y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud como solicita el Despacho en su análisis.

Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, tales como definir específicamente la lista de reactivos, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales,

el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Despacho debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, dicha reivindicación únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Sumado a lo anterior me permito resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que **normalmente se le da en el área técnica de la solicitud** (...). Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación siempre que esto sea factible*”¹ (énfasis y subrayado fuera del texto).

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022. Sección 4.6.1

De acuerdo con lo anterior, y en vista de que los anteriores términos son usados comúnmente en el campo técnico y que sus significados son entendidos sin problema por una persona medianamente versada en la materia quien los considerará precisos sabe que éstos no corresponden a términos que sugieran una extensa gama de posibilidades. Adicionalmente, e incluso teniendo en cuenta que todos los términos objetados son términos entendidos por una persona medianamente versada en la materia, el Capítulo Descriptivo igual los define.

Por ejemplo la página 52 define: *“El término "solvente farmacéuticamente aceptable" pretende incluir solventes que son adecuados para la aplicación parenteral, es decir, para la inyección intravenosa. Particularmente, este solvente puede ser agua para inyección o una solución salina, más particularmente agua para inyección.”*

Así mismo, la página 53 del Capítulo Descriptivo define: *“El término “solución tamponante” pretende referirse a una solución en un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón establecido para un intervalo de pH de 4,5 a 8,5 (inclusive), particularmente un intervalo de 6,6 a 8,0 (inclusive), más particularmente un intervalo de 6,9 a 7,9 (inclusive), más particularmente un intervalo de 7,2 a 5 7,6. Incluso más particularmente el pH se ajusta a un valor de 7,4. El tampón que se utiliza en la etapa b) se escoge de entre citrato, lactato, acetato, tartrato, malato, maleato, fosfato, succinato, ascorbato, carbonato, trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3- diol), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazin]-etansulfónico) y MES (ácido 2-morfolinoetansulfónico) y mezclas de estos, y particularmente el tampón es trometamol.”* Finalmente, la página 9 define: *“agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio, d-manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y propilenglicol)”*.

Además, es importante resaltar que la claridad no puede analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas, la manera en que los términos son utilizados y la materia que se está reclamando a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud. Lo anterior encuentra soporte en el artículo 51

“El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas” (énfasis fuera de texto).

Así, el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho

alcance. En este sentido, el uso de palabras conocidas en el campo técnico es una práctica común en el ámbito de patentes, pues son palabras que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería. Los anteriores criterios se cumplen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que dichos términos no requieren restricción.

iv) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia no sólo comprender inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, sino también reproducirla a partir de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho insiste que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las publicaciones WO2018/096082 (D1), WO2016193190 (D2), WO2009103744 (D3) y US5560903 (D4).

i) En particular, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, porque describe 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.

El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención y la formulación de D1 consiste en calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol. Sin embargo, 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 D1.

Por lo tanto, el problema técnico 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 calcobutrol en el rango de concentración 0,002% a 5% mol/mol en formulaciones de agentes de Gd-contraste, ya está divulgado en D3 que hace referencia 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.

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 D3 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

ii) Adicionalmente, el Despacho considera que D2 es el arte previo más cercano al proceso de la Reivindicación 8, porque 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.

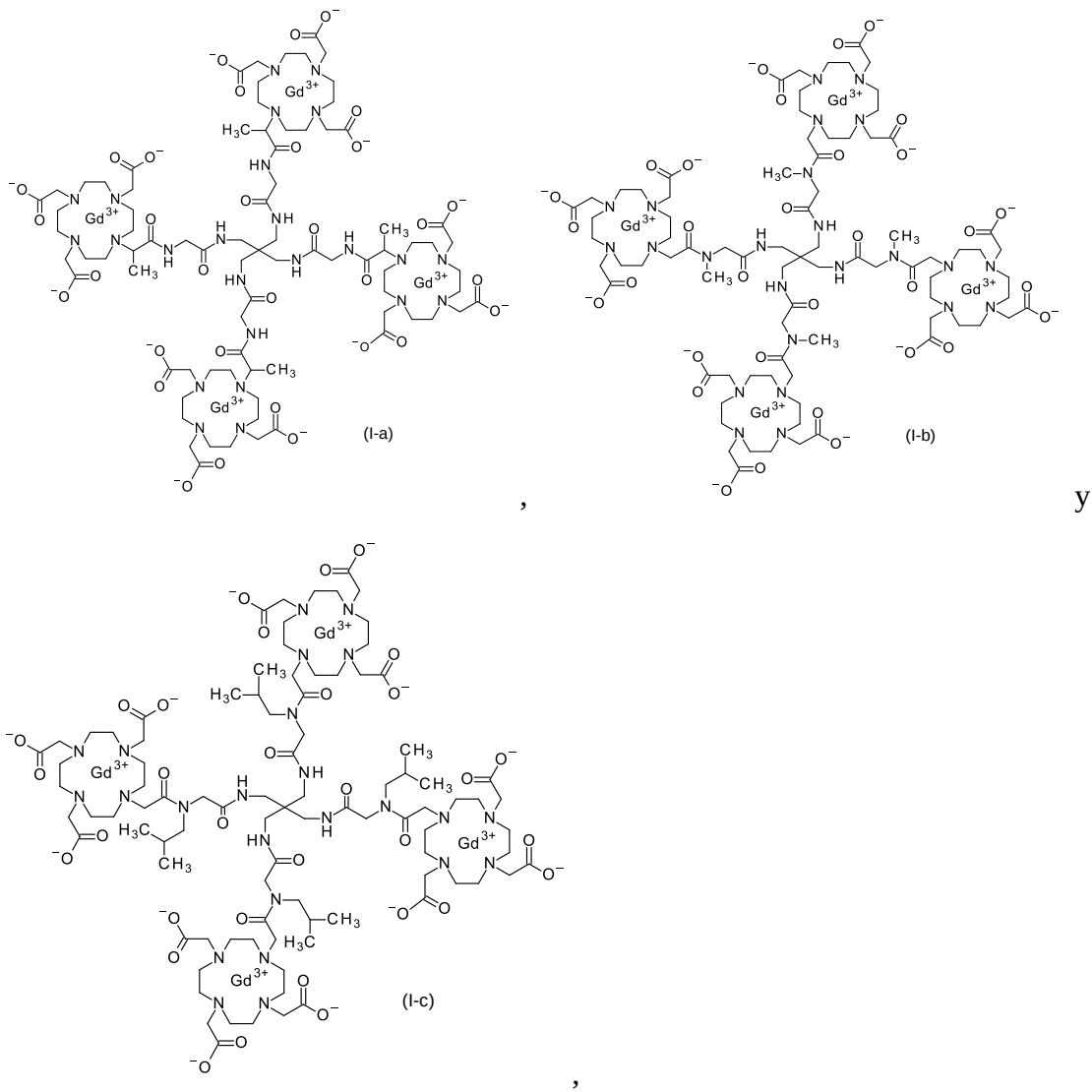
El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención y el proceso para preparar una formulación farmacéutica de D2, consiste en que no se establecen los pasos del proceso. Además, no hay evidencia de que el incluir los pasos de un proceso convencional de preparación de una formulación líquida proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el proceso de D2.

Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver esta invención se puede formular así: *“¿Cómo modificar un proceso para preparar una formulación farmacéutica conocido en 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 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.

En consecuencia, la persona medianamente 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 de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar que la Reivindicación 1 ahora reclama una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra-quelato derivado de DO3A se selecciona de los quelatos de las fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c):



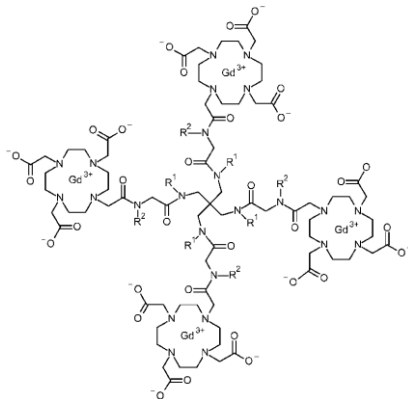
o una sal del mismo, o una mezcla de estos;
en donde dicha formulación comprende
un solvente farmacéuticamente aceptable,
y comprende un tampón,
dicha formulación además comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético Gd³⁺, en donde el compuesto capaz de formar el ion de metal paramagnético es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción con respecto a una concentración total de iones Gd³⁺ 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 Gd³⁺/L (inclusive).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante,

Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es “un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Ahora bien, y como lo he indicado a lo largo del trámite , D1 está dirigido a compuestos quelatos de **gadolinio** de alta relajación para su uso en imágenes por resonancia magnética, de fórmula (I):



B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Ahora bien, como correctamente señala el Despacho, la diferencia entre la presente invención y la formulación de D1, radica en el uso de calcobutrol en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción con respecto a una concentración total de iones Gd³⁺ en la formulación.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre la formulación farmacéutica líquida la presente invención y D1 no proporcionan efecto técnico alguno. Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado.

En particular, el uso de calcobutrol en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), 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.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo proporcionar una formulación farmacéutica líquida altamente estable en periodos prolongados a estudios medios de vida media (25-30°C) y en estudios acelerados (40°C) y que además presenta una buena tolerancia local de la aplicación de bolo intravenoso?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente a la formulación farmacéutica líquida reclamada en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener una formulación con los componentes y sus concentraciones, mucho menos las propiedades fármaco-técnicas listadas anteriormente, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación **directa y puntual** de desarrollar las formulaciones actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, haciendo que las mismas **no** resulten obvios.

ii) Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención no se resuelven con aquellas de D3, como afirma equivocadamente el Despacho. Particularmente, el Despacho señala que D3 hace referencia 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, eligiéndose el quelato macrocíclico entre DOTA, NOTA, DOTAGA, DO3A, BT-DO3A, HP-DO3A y PCTA, y preferentemente DOTA. Sin embargo, falla el Despacho en explicar por qué la persona medianamente versada en la materia elegiría específicamente calcobutrol de los múltiples quelatos de calcio revelados en D3. Particularmente, teniendo en cuenta que todos las formulaciones ejemplificadas en D3 incluyen tetraxetano como quelatos de calcio.

De hecho y contrario a la afirmación del Despacho, la combinación de las enseñanzas D1 y D3 no guiaría de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la formulación reclamada, ya que el calcobutrol es simplemente uno de los múltiples quelatos de calcio revelados en D3.

Considerando lo anterior, resulta claro que la persona medianamente versada en la materia no podría llegar a la formulación farmacéutica reclamada en la presente invención partiendo de las enseñanzas de D1 o D3, individualmente o en combinación, mucho menos dicha persona podría esperar razonablemente que formulaciones farmacéuticas desarrolladas presentarían las propiedades favorables descritas en el Capítulo Descriptivo.

c- Con respecto a la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8) es pertinente recordar que la misma ahora reclama un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;
- b) disolver un tetra-quelato derivado de DO3A seleccionado de los quelatos de las fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c) 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 seleccionado de los quelatos de las fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c) en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+} /L (inclusive); y
- c) disolver una cantidad del compuesto capaz de formar un quelato con Gd^{3+} en una cantidad suficiente para producir una solución con una concentración en el intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion Gd^{3+} , en donde el compuesto capaz de formar el quelato con Gd^{3+} es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).

A partir de esto, me permito nuevamente realizar el análisis de nivel inventivo:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, nuevamente me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D2 como el documento más cercano a la nueva Reivindicación 6 de la presente solicitud.

D2 describe quelatos de gadolinio que tienen una alta relajación para su uso como agentes de contraste para MRI. Específicamente, D2 no considera método de fabricación de formulaciones líquidas de quelatos de gadolinio. De hecho, solo menciona de forma general que las composiciones farmacéuticas podrían incluir estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, saborizantes y similares. Por lo tanto, D2 ni siquiera describe una secuencia de etapas con las características particulares como en el método de la presente invención.

A la luz de lo anterior, respetuosamente me permito señalar que el documento D2 no debería ser considerado como el documento más cercano a la nueva Reivindicación 6, dado que, como se demostrará en el presente escrito, D2 no resuelve el mismo problema técnico que la invención, incluso no hace referencia a un método meramente similar al de la presente solicitud, dado que, y como se detallara más adelante, el problema técnico a solucionar en estos dos documentos es completamente diferente.

No obstante, el Despacho identifica incorrectamente a D2 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 6, así que únicamente en gracia de discusión y con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho en su análisis y demostrar que no corresponde a un documento cercano, se hará el análisis de las características de D2 en comparación con la presente invención.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

En particular, la diferencia entre la presente invención y D2, radica en que D2 no hace referencia a metodologías de preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas, mucho menos al 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.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto, me permito llamar la atención del Despacho sobre la Declaración Juramentada de Thomas Frenzel, incluida como Anexo 1 en respuesta al segundo examen de fondo y en el presente memorial, 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 Gd^{3+} libre. En particular, D2 muestra claramente que los complejos de Gd de D2 no muestran liberación de Gd^{3+} después de 15 días de incubación en plasma humano bajo condiciones fisiológicas ("la liberación de Gd^{3+} 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 este punto, me permito señalar que después de los argumentos presentados en la Declaración Juramentada del Dr. Frenzel a la USPTO, se concedido la solicitud de patente en Estados Unidos, lo cual es un claro indicativo del cumplimiento del nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud, particularmente frente a las enseñanzas de D2.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP), “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (Énfasis añadido).

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo proporcionar una metodología de preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas altamente estables?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (**no sólo que podría indicar, sino que indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁴ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

De esta manera, es importante resaltar nuevamente que D2 se refiere a complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, y que contraria a la afirmación del Despacho este no contine enseñanzas puntuales de ningún método de fabricación de la formulación líquida, es más y como lo reconoce el Despacho en su análisis en D2 no se establecen los pasos del proceso. Por lo tanto, D2 no contiene ninguna divulgación o enseñanza que motive a la persona medianamente versada a desarrollar del método de fabricación con la secuencia específica de etapas, tal como se reclama en la Reivindicación 6 de la presente solicitud.

ii) Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D2 (que ni siquiera divulga etapas de un método de fabricación), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D2 para obtener una proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que incluye **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, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Entonces, en vista de que D2 no puede ser considerado el documento más cercano, se hará también la comparación de las características de la invención frente al segundo documento empleado por el Despacho para intentar *completar* las enseñanzas de D2, que en este caso corresponde a D4, que 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 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 nueva Reivindicación 6.

d- i) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no

solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia** o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁶ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷.

En el presente caso, es claro que las enseñanzas de D1 y D3, individualmente o en combinación, no llevarían de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a obtener la composición reclamada con sus características técnicas particulares (*i.e.* componentes y concentraciones), ni tampoco le permitirían predecir razonablemente los efectos técnicos derivados de la presente invención. Por todo lo anterior, considero respetuosamente que el nivel inventivo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocido. Lo mismo sucede con las enseñanzas de D2 y D4, los cuales no llevarían de forma obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia al proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida como la de la presente solicitud, porque dichos documentos, individualmente o en combinación, ni siquiera identifican el problema técnico que la presente invención pretende solucionar.

ii) En este punto, resulta relevante notar, que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las formulaciones líquidas aquí reclamadas, que como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable para quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva o “análisis hindsight” una vez conoce la invención aquí reclamada.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, la SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁸ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamadas, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención. Particularmente, teniendo en cuenta que ni D1 o D2 hacen referencia al uso Calcobutrol), mucho menos en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), D2 ni siquiera describe etapas de un método de fabricación de una formulación, D3 todos los ejemplos incluyen tetraxetano, y D4 hace referencia de forma general se refiere a diferentes procesos de preparación de formulaciones de agentes de contraste.

⁸ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones (2022) Sección 11.4.1

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de los documentos citados con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de las formulaciones y proceso de fabricación reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, nada en el arte previo citado habría guiado de forma puntual y sin ambigüedades a:

- (i) seleccionar específicamente el calcobutrol entre las diferentes opciones descritas en D3,
- (ii) incluir calcobutrol en una proporción de 0,05% a 0,5% mol/mol con respecto al ion metálico paramagnético total en la formulación de D1,
- (iii) tener una expectativa razonable de que la formulación resultante exhibiría la estabilidad, osmolalidad y viscosidad demostradas en el Capítulo Descriptivo;
- (iv) obtener un método con una secuencia específica de etapas para tetra-quelato derivado de DO3A.

Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata la formulación farmacéutica líquida aquí reclamada.

iii) Además, es importante señalar que el método “*problema-solución*” no requiere evidenciar un efecto mejorado derivado de las diferencias con el estado de la técnica sin perjuicio de las ventajas técnicas antes mencionadas. De acuerdo con el MAP el método “problema-solución” tiene como objetivo determinar si la invención reclamada (en particular, las diferencias estructurales entre las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano) es obvia para cualquier persona medianamente versada en la materia, **no si proporciona efectos superiores**; en donde “*obvio*” se entiende como si dicha persona hubiera encontrado una motivación puntual para modificar o adaptar el estado de la técnica para llegar a la materia reclamada⁹. Así, es claro que, para cualquier persona medianamente versada en la materia, que las características estructurales de la formulación farmacéutica reclamada, y su proceso de preparación, difieren de las descritas en los documentos y que sus efectos técnicos solo pueden determinarse experimentalmente. Además, y contrario a las

⁹ Ibidem. Sección 11.4.1.

afirmaciones del Despacho, no es posible afirmar que una persona medianamente versada en la materia podría tomar D2 como punto de partida, y mucho menos combinar sus enseñanzas con las de D4, para obtener el proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida de la Reivindicación 6 cuando D2 no hace referencia a ningún método o secuencia de pasos en absoluto.

iv) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de la naturaleza “*convencional*” de los pasos incluidos en el proceso de la Reivindicación 6, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “*posibilidad de alcanzar*”, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia podría haber desarrollado el proceso aquí reclamado, sino en si dicha persona lo habría hecho guiada por las enseñanzas del arte previo.

v) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la formulación farmacéutica líquida, y su proceso de preparación, reclamados en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1 a D4, solos o en combinación. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. En este punto, me permito informar que el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud tiene intención de concesión por la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US11,944,690) y Japón (JP7520007).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los

requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Anexo 1 – Declaración ante la USPTO del Dr. Thomas Frenzel.