

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Señores

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE MEDIOS DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN TETRA-QUELATO DERIVADO DE DO3A, SOLVENTE, TAMPÓN Y CALCOBUTROL”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/082117

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de noviembre de 2019.

PRIORIDAD: 23/11/2018, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 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 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 17 de octubre 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 presentado el 17 de octubre de 2024.

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:

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

"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:

El capítulo reivindicatorio contiene 4 reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. La reivindicación independiente 12 contiene todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, asimismo, la reivindicación independiente 8 contiene todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 6, por lo tanto, se requiere dejar las dependencias correspondientes.

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de solvente farmacéuticamente aceptable y tampón 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.

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

D1¹ enseña 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).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/6a/6a/6a/d810e30838c156/WO2018096082A1.pdf>

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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).

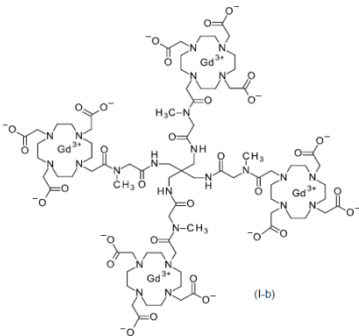
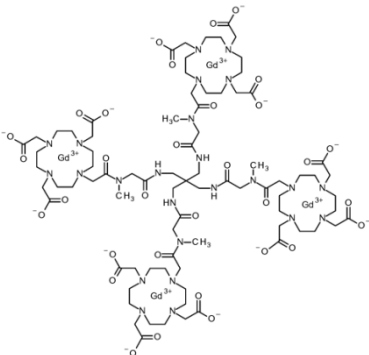
D3³ refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre comprendida entre 0,002% y 0,4%, preferiblemente entre 0,02% y 0,3% y muy preferible entre 0,025%. % y 0,25%, 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).

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 el 17 de octubre de 2024) refiere a: “Una formulación farmacéutica líquida (...)”. 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, caracterizada porque comprende:	Una formulación líquida, caracterizada porque comprende: (pág. 84, lín. 4 y pág. 85, lín. 3)	Una formulación farmacéutica líquida, caracterizada porque comprende: (Resumen)
60 a 750 mmol de Gd ³⁺ /L de un tetra-quelato derivado de DO3A que se selecciona de los quelatos de las fórmulas (I-b), entre otros:  o una sal del mismo, o una mezcla de estos;	53.8 mmol de Gd/Lde un compuesto de fórmula ej. 1, entre otros:  (pág. 33, ej. 1; pág. 58, ej. 6 y pág. 84, lín. 4)	0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd ³⁺ de un lantánido; ----- (Resumen y pág. 15)
Un solvente farmacéuticamente aceptable,	Solución estéril acuosa (solvente farmacéuticamente aceptable); (pág. 12, tab. 2)	Un solvente; (Resumen)
Un tampón,	Un tampón; (pág. 85, lín. 3)	Un tampón; (pág. 10, lín. 15)

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/f3/df/62/b6fc038e131ad4/WO2016193190A1.pdf>

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/74/d2/82/9d1e0a2e5fb8af/WO2009103744A2.pdf>

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

0,05 a 0,5% mol/mol de un compuesto que forma el ión de metal paramagnético Gd3+, seleccionado de Ca–BT–DO3A (Calcobutrol).	-----	0,002 a 0,4% mol/mol de un quelato macrocíclico (formador de ión de metal paramagnético), el quelato puede ser calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3 y pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1)
---	-------	---

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una formulación líquida, caracterizada porque comprende un quelato de gadolinio (tetra-quelato) que se selecciona de los ejemplos 1 y 6; una solución estéril acuosa y un tampón; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética (Resumen, páginas 12, 84 y 85).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1, consiste en que la concentración del tetra–quelato derivado de DO3A se selecciona de 60 a 750 mmol de Gd3+/L y en que comprende 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca–BT–DO3A (Calcobutrol).

No hay evidencia de que el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+/L del tetra-quelato y 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca–BT–DO3A (Calcobutrol) proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la estabilidad química en formulaciones, ya había sido prevista en dicho documento (pág. 85).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la formulación divulgada en el documento D1, para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+ y 0,05 a 0,5% mol/mol de calcobutrol, ya está divulgado en D3 que se refiere a una formulación líquida, caracterizada porque comprende 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+ de un lantano, un solvente, un buffer o tampón y 0,002 a 0,4% mol/mol de un formador de ión de metal paramagnético (quelante), seleccionado de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1 y pág. 15). Asimismo, es importante mencionar que es ampliamente conocido en el estado de la técnica el uso de calcobutrol en formulaciones de contraste que contienen un tetra-quelato de gadolinio, como lo muestra Wack C. and et all.⁴ en las páginas 611 y 612 enseña una formulación que comprende gadobutrol (tetra-quelato) en una concentración de 0.5 y 1.0 mmol de Gd/mL (50 a 1000 mmol de Gd/L); calcobutrol en una concentración de 0.1 mol% referido a gadobutrol y un buffer seleccionado de trometamol.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la concentración del complejo de quelato y el calcobutrol de D3 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña que las formulaciones deben estar libres de iones de Gd3+ debido a su toxicidad y que comprende un buffer seleccionado de tris, donde el pH de la

⁴Wack C., Steger-Hartmann T., Mylecraine L. y Hofmeister R. (2012). Toxicological Safety Evaluation of Gadobutrol. *Investigative Radiology*, Vol. 47, num. 11. Recuperado desde: https://journals.lww.com/investigativeradiology/abstract/2012/11000/toxicological_safety_evaluation_of_gadobutrol.1.aspx. Fecha de consulta: 12/12/2024

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

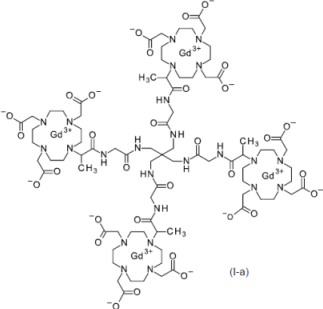
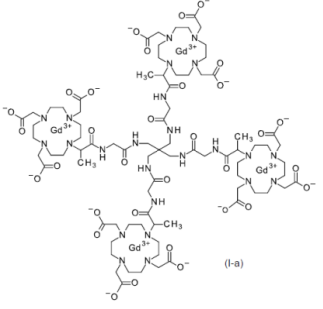
Ref. Expediente N° NC2021/0006034

formulación es de 7.4 (pág. 2, lín. 15; pág. 85, ej. C).

Las reivindicaciones 3 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

De igual manera, el examen planteado para la reivindicación 1 aplica para la formulación reclamada en la reivindicación independiente 12 que tampoco es inventiva porque una composición que comprende un tetra-quelato; un solvente; un tampón seleccionado de citrato, lactato, tris, entre otros; y un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético libre, en donde el compuesto capaz de formar el ion de metal paramagnético es Ca–BT–DO3A (Calcobutrol), ya está sugerida por los documentos D1 y D3 (D1: resumen, páginas 2, 12, 84 y 85; y D3: resumen, páginas 1 a 5 y 15).

Asimismo, la reivindicación 2 (NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024) refiere a: “La formulación (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el tetra–quelato derivado de DO3A tiene la fórmula (I–a):  (I-a) una sal, o una mezcla de estos;	Una formulación líquida, caracterizada porque comprende el compuesto del ej. 3 (fórmula (I-a)) :  (I-a) (pág. 88, ej. 3 ; páginas 143 y 144)	Una formulación farmacéutica líquida, caracterizada porque comprende: (Resumen)
<u>Reindicación 1 :</u> 60 a 750 mmol de Gd³⁺/L de un tetra–quelato derivado de DO3A que se selecciona de los quelatos de las fórmulas (I–a), entre otros ; o una sal del mismo, o una mezcla de estos;	54 mmol de Gd/Lde un compuesto de fórmula ej. 3 (formula (I-a); (pág. 88, ej. 3)	0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd³⁺ de un lantano; ----- (Resumen y pág. 15)
Un solvente farmacéuticamente aceptable;	Solución estéril acuosa (solvente farmacéuticamente aceptable); (pág. 143, ej. C)	Un solvente; (Resumen)
Un tampón;	Un tampón, seleccionado de TRIS. (pág. 144, ej. D)	Un tampón; (pág. 10, lín. 15)
0,05 a 0,5% mol/mol de un compuesto que forma el ión de metal paramagnético Gd³⁺, seleccionado de Ca–BT–DO3A (Calcobutrol).	-----	0,002 a 0,4% mol/mol de un quelato macrocíclico (formador de ión de metal paramagnético), e l quelato puede ser calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3 y pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1)



Ref. Expediente N° NC2021/0006034

El documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una formulación líquida, caracterizada porque comprende un quelato de gadolinio (tetra-quelato) seleccionado del ejemplo 3 (formula (I-a)); una solución estéril acuosa y un tampón; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética (Resumen, páginas 88, 143 y 144).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la formulación divulgada en el documento D2, consiste en que la concentración del tetra-quelato derivado de DO3A se selecciona de 60 a 750 mmol de Gd3+/L y en que comprende 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).

No hay evidencia de que el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+/L del tetra-quelato y 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que la estabilidad química en formulaciones ya había sido prevista en dicho documento (pág. 144).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la formulación divulgada en el documento D2, para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+ y 0,05 a 0,5% mol/mol de calcobutrol, ya está divulgado en D3 que se refiere a una formulación líquida, caracterizada porque comprende 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+, un solvente, un buffer o tampón y 0,002 a 0,4% mol/mol de un formador de ión de metal paramagnético (quelante), seleccionado de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1 y pág. 15). Asimismo, se resalta que es ampliamente conocido en el estado de la técnica el uso de calcobutrol en formulaciones de contraste que contienen un tetra-quelato de gadolino, como lo muestra Wack C. and et all.⁴ en las páginas 611 y 612.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la concentración del complejo de quelato y el calcobutrol de D3 en la formulación de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia. Las reivindicaciones 3 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 2, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

La reivindicación independiente 6 (NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024) refiere a: *“Un proceso para preparar una formulación farmacéutica (...)”*. 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
Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende:	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica, caracterizado porque comprende: (pág. 85, ej. C)	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende: (pág. 33)



Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

a) Proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;	Proporcionar una solución buffer tris; (pág. 85, ej. C)	-----
b) Disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c) en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad para producir una solución con una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+/L;	Disolver el compuesto del ej. 1 (formula (I-b)) en el buffer tris (solvente farmacéuticamente aceptable); ----- (pág. 85, ej. C)	----- La concentración del compuesto lantanido es de 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+; (pág. 15)
c) Disolver una cantidad de un quelato de Gd3+ en una cantidad para producir una solución con una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol con referencia a la concentración total del ion Gd3+, en donde el quelato se selecciona de Ca-BT-DOA3 (calcobutrol).	-----	Disolver el quelato macrocíclico para obtener una concentración de 0,002 a 0,4% mol/mol con referencia a la concentración total del ión Gd, donde el quelato puede ser calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1; pág. 33 y reiv. 3).

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga un proceso para elaborar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende la etapa de disolver el compuesto del ej. 1 (formula (I-b)) en un buffer 10 mM tris; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética (Resumen, páginas 33, 85 y reivindicación 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el proceso divulgado en el documento D1, consiste en que la concentración del tetra–quelato que se obtiene es de 60 a 750 mmol de Gd3+/L y en que comprende la etapa de disolver el calcobutrol para obtener una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol con referencia a la concentración del ión Gd3+.

No hay evidencia de que el obtener una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+/L del tetra-quelato e incluir la etapa de disolver el calcobutrol para obtener una solución al 0,05 a 0,5% mol/mol, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el obtener una formulación estable químicamente, ya había sido prevista en dicho documento (pág. 85).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el proceso divulgado en el documento D1, para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd3+ y la etapa de disolver un quelante macrocíclico para obtener una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol de calcobutrol, ya está divulgado en D3 que enseña un proceso para elaborar una formulación líquida, caracterizada porque comprende 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+ de un lantanido, y la etapa de disolver un quelante macrocíclico para obtener una concentración 0,002 a 0,4% mol/mol, seleccionado de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1; pág. 15 y pág. 33).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la concentración de Gd3+ y la etapa de disolver el quelante macrocíclico de D3 en

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

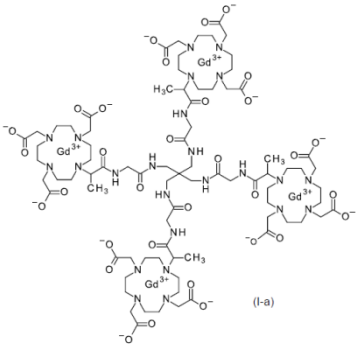
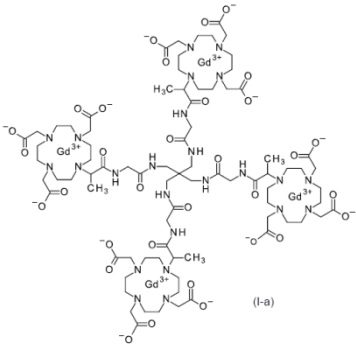
el proceso de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña que en el proceso se obtiene un pH de 7.4 en la formulación y D3 enseña que el pH en la formulación se debe ajustar en un intervalo de 6.5 a 7.5 (D1: pág. 85 y D3: reiv. 12).

La reivindicación 7 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al proceso de la reivindicación 6, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

De igual manera el proceso reclamado en las reivindicaciones independientes 8 y 9 no es inventivo porque un proceso que comprende las etapas de proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable; disolver el calcobutrol en el solvente farmacéuticamente aceptable; y disolver el tetraquelato en el solvente farmacéuticamente aceptable se sugiere de igual forma por los documentos D1 y D3 (D1: resumen, pág. 85; y D3: resumen, páginas 1 a 5, 15 y 33).

La reivindicación 10 (NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024) refiere a: “El proceso (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 9, en donde el tetra–quelato derivado de DO3A es el tetra–quelato derivado de Gd4–DO3A de la fórmula (I–a) de acuerdo con la Reivindicación 2,	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica, caracterizado porque comprende: (pág. 85, ej. C)	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende: (pág. 33)
Reivindicación 2: Compuesto de fórmula (I-a)  (I-a)	El compuesto se selecciona del ejemplo 3 (Fórmula (I-a)):  (pág. 88, ej. 3)	-----
Reivindicación 9: disolver una cantidad de Ca–BT–DO3A en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del Gd3+ en la formulación en el solvente farmacéuticamente aceptable para proveer una primera solución;	-----	Disolver el quelato macrocíclico para obtener una concentración de 0,002 a 0,4% mol/mol con referencia a la concentración total del ión Gd, donde el quelato puede ser calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1; pág. 33 y reiv. 3).



Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de fórmulas (I-a) en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad para producir una solución con una concentración de 1 a 1000 mmol de Gd3+/L;	Disolver el compuesto del ejemplo 3 (formula (I-a)) en un buffer para obtener una solución a una concentración de 5 mmol de Gd/L del compuesto de fórmula ej. 3 (formula (I-a). (pág. 44, ej. D)	La concentración del compuesto lantánido es de 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+; (pág. 15)
--	--	--

El documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga un proceso para elaborar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende la etapa de disolver el compuesto del ej. 3 (formula (I-a)) en un buffer 10 mM tris; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética (Resumen, páginas 88 y 144).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el proceso divulgado en el documento D2, consiste en que comprende la etapa de disolver el calcobutrol para obtener una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol con referencia a la concentración del ión Gd3+.

No hay evidencia de que el incluir la etapa de disolver el calcobutrol para obtener una solución al 0,05 a 0,5% mol/mol, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que el obtener una formulación estable químicamente, ya había sido prevista en dicho documento (pág. 144).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el proceso divulgado en el documento D2, para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, el incluir la etapa de disolver un quelante macrocíclico para obtener una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol de calcobutrol, ya está divulgado en D3 que enseña un proceso para elaborar una formulación líquida, caracterizada porque comprende 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd3+, y la etapa de disolver un quelante macrocíclico para obtener una concentración 0,002 a 0,4% mol/mol, seleccionado de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1; pág. 15 y pág. 33).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de disolver el quelante macrocíclico de D3 en el proceso de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, se reitera que D3 enseña que en el proceso se debe obtener una concentración de 0,002 a 0,4% mol/mol del quelante de Gd (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1; pág. 15 y pág. 33).

La reivindicación 11 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al proceso de la reivindicación 10, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018096082	1, 3 a 9 y 12	Nivel inventivo
D2	WO2016193190	2 a 5, 10 y 11	Nivel inventivo
D3	WO2009103744	1 a 12	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a las reivindicaciones:

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas a las reivindicaciones:

*“... 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.*

...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...”

Pese a los argumentos del Solicitante y a la modificación al capítulo reivindicatorio bajo el radicado NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024, esta Oficina aclara al Solicitante que no se superan las objeciones de concisión, toda vez que, se mantienen términos generales como “*solvente farmacéuticamente aceptable*” y “*tampón*”; adicionalmente, el capítulo reivindicatorio contiene varias reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia (ver ítem 4.1).

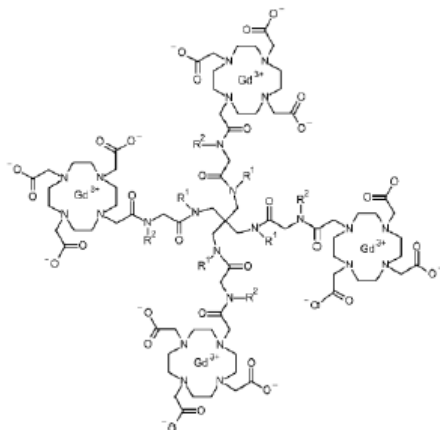
Frente al nivel inventivo

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente al nivel inventivo:

*“...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):*

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034



...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.

...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 Gd³⁺-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".

Frente a los argumentos del Solicitante, esta Oficina manifiesta, que D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la presente invención, toda vez que, enseña complejos de quelatos de gadolinio de formula I-b y I-c, entre otros, formulaciones y procesos para elaborarlas. Sin embargo, contrario a los argumentos presentados frente a los efectos técnicos, esta Oficina aclara, que no se observa un efecto técnico sorprendente o inesperado en la formulación reclamada, toda vez que, no existen datos comparativos que así lo demuestren, además D1 muestra una formulación que es estable químicamente; y menciona que cuando la composición sea para administración parenteral debe ser isotónica (pág. 21, líneas 31-32 y pág. 85, ej. C). Asimismo, se resalta que hace parte del trabajo rutinario de la persona normalmente versada en la materia, el proporcionar formulaciones adecuadas para su comercialización que mantengan la estabilidad física y química de sus componentes, que sean aptas para la administración para la cual se diseñe.

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

“...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...”

Pese a los argumentos del Solicitante, esta Oficina considera que los documentos 1 y 3 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, como se muestra a continuación:

D1 revela una formulación que comprende un compuesto quelato de gadolinio seleccionados de los ejemplos 1 y 6 (de fórmulas I-b y I-c), un solvente y/o un tampón (páginas 33, 58, 84 y 85), la diferencia encontrada, en la formulación es que comprende 60 a 750 mmol de Gd³⁺/L del tetra-quelato y 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol). D3 complementa a D1, porque enseña una formulación que comprende 504 a 520 mmol de Gd, un solvente, un buffer o tampón y 0,002 a 0,4% mol/mol de quelante macrocíclico, y muestra específicamente un producto comercial que incluye el calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág. 5, lín. 1 y pág. 15). Por lo tanto, el técnico medio puede a partir de la combinación de las enseñanzas de estos documentos, proponer una formulación alternativa farmacéutica líquida que comprende un quelato de gadolinio, por lo que la presente solicitud no representa un salto cualitativo en la técnica y no es inventivo.

“...Con respecto a la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8) es pertinente recordar que la misma ahora reclama un proceso

...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.

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

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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".

Para dar mayor claridad al examen de patentabilidad, esta Oficina no tendrá presente las enseñanzas de D4, toda vez que, al modificar el capítulo reivindicatorio, D1 y D3 afectan el nivel inventivo del proceso, como se muestra a continuación:

D1 revela un proceso que comprende la etapa de disolver un compuesto quelato de gadolinio seleccionado de los ejemplos 1 y 6 (de fórmulas I-b y I-c) con una solución tampón (páginas 33, 58 y 85), la diferencia encontrada, en el proceso es la concentración del quelato de gadolinio que se encuentra en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd³⁺/L; y en la etapa de disolver el calcobutrol para alcanzar una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol. D3 complementa a D1, porque muestra que la concentración de Gd es de 504 a 520 mmol de Gd; y la etapa de disolver el quelante macrocíclico para obtener una concentración de 0,002 a 0,4% mol/mol, donde el quelante puede seleccionarse de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (resumen, páginas 3, 33 y reiv. 3). Por lo tanto, el técnico medio puede a partir de la combinación de las enseñanzas de estos documentos, proponer un proceso para elaborar una formulación que comprende un quelato de gadolinio, por lo que la presente solicitud no representa un salto cualitativo en la técnica y no es inventivo.

Por otro lado, es importante mencionar que D2 afecta el nivel inventivo del proceso reclamado, toda vez que, sugiere la etapa de disolver el compuesto del ejemplo 3 (fórmula (I-a) en agua estéril para inyección o en un tampón (páginas 143 y 144).

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.

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.





**Superintendencia de
Industria y Comercio**



Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

**Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**



Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006034		2°		3°		4°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2019/082117		21 de noviembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad			Presentación		
23 de noviembre de 2018									
Solicitante									
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, BAYER PHARMA 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 12
Palabras clave utilizadas	DO3A derivatives, Gd complexes, calcobutrol, Ca-BT-DO3A, Ca(DTPA), formulation, contrast agents.
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	WO2018096082	31/05/2018	1, 3 a 9 y 12	Resumen, páginas 12, 33, 84 y 85	Y
	WO2016193190	08/12/2016	2, 10 y 11	Resumen, páginas 88, 143 y 144	Y
	WO2012143355	26/10/2012	-	-	A
	WO2009103744	27/08/2009	1 a 12	Resumen; páginas 1, 3 a 5 y 15	Y
Patbase	WO2012143355	26/10/2012	-	-	A
Orbit	US5876695	2/03/1999	-	-	A
STNext	WO2018059914	05/04/2018	-	-	A
Googlepatent	CN106620726	10/05/2017	-	-	A
GoogleSchol.	Wack C. ⁽¹⁾	2012	-	-	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.		⁽¹⁾ Wack C., Steger-Hartmann T., Mylecraine L. y Hofmeister R. (2012). Toxicological Safety Evaluation of Gadobutrol. <i>Investigative Radiology</i> , Vol. 47, num. 11. Recuperado desde: https://journals.lww.com/investigativeradiology/abstract/2012/11000/toxicological_safety_evaluation_of_gadobutrol.1.aspx . Fecha de consulta: 12/12/2024			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					

Oficio N° 22339 de 16 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

“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: (16/12/2024)	