

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. 22339, NOTIFICADO EL 17 DE DICIEMBRE 2024
(CUARTO 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. a- El Despacho considera que el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad porque contiene (4) reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En tanto, la Reivindicación independiente 12 contiene todas las características técnicas de la Reivindicación 1, asimismo, la Reivindicación independiente 8 contiene todas las características técnicas de la Reivindicación 6.

Además, el Despacho considera que la Reivindicación 1 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que no limita los posibles disolventes y tampones farmacéuticamente aceptables de la formulación reclamada. Por lo tanto, abarca un número indefinido de alternativas posibles que no fueron exploradas en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En respuesta a este punto, señalo respetuosamente, que contrario a la opinión del Despacho, las Reivindicaciones 1, 12, 6 y 8 no hacen referencia a la misma materia reclamada, sino a diferentes alcances en cada reivindicación. En particular la Reivindicación 12 reclama una modalidad particular en la que se definen los tipos de disolventes y tampones, lo cual corresponde a un alcance más limitado que el definido en la Reivindicación 1. De igual forma, la Reivindicaciones 6 y 8 definen individualmente modalidades particulares del proceso de preparación de la formulación farmacéuticamente líquida, en donde en la Reivindicación 6 primero se disuelve el derivado de DO3A a una concentración entre 60 a 750 mmol Gd3+/L y posteriormente se disuelve el Calcobutrol, lo cual corresponde a un alcance diferente al definido en la Reivindicación 8 en primero se disuelve Calcobutrol y posteriormente el derivado de DO3A a una concentración entre 1 a 1000 mmol Gd3+/L. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio no resulta redundante y sería claro para la persona medianamente versada en la materia.

Adicionalmente, me permito señalar respetuosamente que no existe requerimiento legal que obligue al solicitante a incluir una única reivindicación independiente. Al respecto, me permito señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC) indican que es posible encontrar más de una reivindicación independiente en una categoría o en distintas categorías en la misma solicitud ¹, por lo que no existe una declaración legal que obligue al Solicitante a incluir solo una reivindicación independiente o cierto número de reivindicaciones independientes.

De hecho, la Guía de la SIC establece que, si bien es común que exista una reivindicación independiente para cada categoría, **una solicitud de patente puede comprender más de una reivindicación independiente**². En este sentido, la materia reclamada en las Reivindicaciones 1, 6, 8 y 12 está completamente definida por sus características técnicas estructurales, por lo que cada reivindicación es autosuficiente, y corresponde al mismo concepto inventivo desarrollado. En consecuencia, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo, sin importar el número de reivindicaciones independientes.

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI, Comunidad Andina, 2022, Sección 4.5.1

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 2.6.4.1.

Adicionalmente, se debe considerar que en la práctica general de patentes las modalidades preferidas de la invención suelen protegerse de forma independiente en reivindicaciones independientes de la Reivindicación 1, lo cual puede ser útil en caso de que se presente un litigio, pues la infracción podría identificarse con mayor facilidad. Esto fortalece la posición del titular de la patente al proteger diversos aspectos de la invención.

ii) Ahora bien, me permito señalar que, contaría a la opinión del Despacho, la Reivindicación 1 se encuentra completamente definida a través de sus características técnicas esenciales y corresponde a una **generalización razonable** de las formulaciones farmacéuticas líquidas divulgadas e ilustradas en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en las 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.

Incluir elementos específicos no esenciales en las reivindicaciones, tales como los posibles disolventes y tampones farmacéuticamente aceptables como solicita el Despacho, 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. 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) Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio en trámite cumple 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.

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

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 (tetra-quelato), una solución estéril acuosa y un tampón; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética

El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención y la formulación de 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). Sin embargo, no hay evidencia de que el incluir específicamente 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 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 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 lantanido, 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). Adicionalmente, el Despacho señala que es ampliamente conocido en el estado de la técnica el uso de calcobutrol en formulaciones de contraste que contienen un tetraquelato de gadolino³, De acuerdo con el Despacho se 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 enseñados D3 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que 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 formulación es de 7,4. Por lo tanto, 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.

Además, el Despacho señala que, el análisis realizado 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

³ Wack C., Steger-Hartmann T., Mylecraine L. y Hofmeister R. (2012). Toxicological Safety Evaluation of Gadobutrol. *Investigative Radiology*, Vol. 47, num. 11.

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.

ii) Adicionalmente, el Despacho considera que D2 es el arte previo más cercano a la formulación de la Reivindicación 2, porque 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.

El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención 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 algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D2, puesto que la estabilidad química en formulaciones ya había sido prevista en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver esta invención se puede formular así: *“¿Cómo modificar la formulación conocida en D2 con el fin de proporcionar otra formulación 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). Asimismo, el Despacho resalta nuevamente 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.

El Despacho concluye que 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.

Además, las Reivindicaciones 3 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de Reivindicación 1, aporten nivel inventivo a la formulación de la Reivindicación 2, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

iii) Por otro lado, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano al proceso de la Reivindicación 6, porque 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.

El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención y el proceso para preparar una formulación farmacéutica de D1, consiste en que la concentración del tetraquelato que se obtiene es de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/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 Gd^{3+} .

No hay evidencia de que el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L del tetraquelato 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.

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 D1 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?”

Sin embargo, el incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd^{3+} 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 Gd^{3+} 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).

Adicionalmente, el Despacho resalta que 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. Por lo tanto, 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 Despacho concluye que proceso reclamado en las Reivindicaciones 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.

iv) Finalmente, el Despacho considera que D2 es el arte previo más cercano al proceso de la Reivindicación 10, porque 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.

El Despacho considera que la diferencia entre la presente invención y el proceso para preparar una formulación farmacéutica de D2, consiste en 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 Gd^{3+} .

No hay evidencia de que dicha diferencia 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.

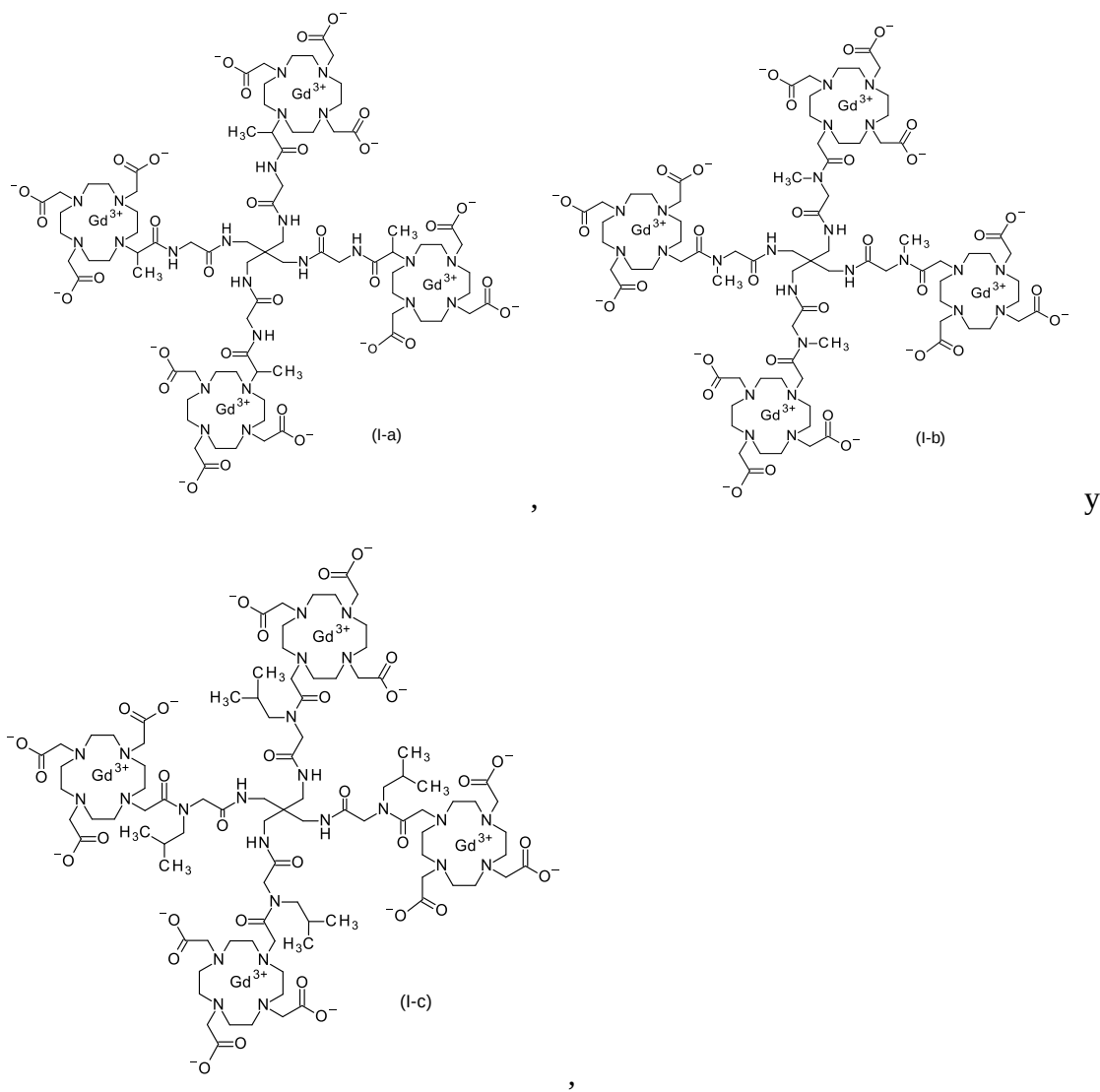
Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver esta invención se puede formular así: *“¿Cómo modificar un proceso para preparar una formulación farmacéutica conocido en D2 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?”*

Sin embargo, el incluir 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 Gd^{3+} 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).

En consecuencia, la persona medianamente 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, el Despacho resalta que D3 enseña que en el proceso se debe obtener una concentración de 0,002 a 0,4% mol/mol del quelante de Gd. Por lo tanto, 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.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar que la Reivindicación 1 a 5 y 12 reclaman 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):



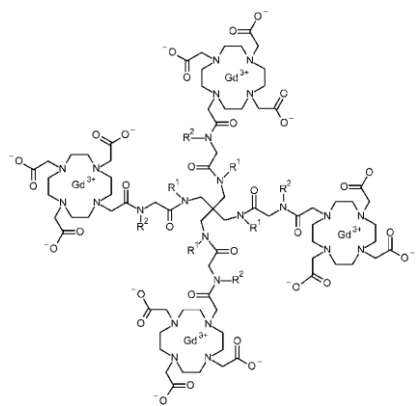
o una sal del mismo, o una mezcla de estos;
en donde dicha formulación comprende
un solvente farmacéuticamente aceptable,

y comprende un tampón,

dicha formulación además comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético Gd^{3+} , 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 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).

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Despacho, 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):



A diferencia de D1, en la presente invención la formulación farmacéutica líquida se caracteriza por incluir 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 Gd^{3+} en la formulación.

Por su parte, D2 este se encuentra dirigido a complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, métodos para preparar dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos como agentes de contraste de MRI. Particularmente D2 se refiere de forma general a que las composiciones farmacéuticas podrían incluir estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, saborizantes y similares. De hecho, pareciera que lo único relevante de D2 para la presente invención es la mención del compuesto de formula I-a y nada más. D2 no ejemplifica formulaciones con el compuesto y mucho menos contiene enseñanzas de cómo preparar las mismas. Es decir, la formulación acá reclamada NO es una alternativa a la de D1 o la presente invención, como parece entender el Despacho. Al contrario, aunque D2 y la presente invención hagan referencia al compuesto de formula I-a, lo hacen de manera distinta.

Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D1 y D2 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 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 todas 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, D2 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, y mucho menos a considerar que concentración de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L del tetra-quelato y 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) resultarían en una mejor estabilidad, baja toxicidad y buena tolerancia local de la aplicación de bolo intravenoso.

iii) El Despacho afirma que: “*no se evidencia efecto técnico incluir una concentración de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L del tetra-quelato y 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol)*”, sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que no solo hay un efecto técnico, sino que este resulta ser sorprende, inesperado y no obvio a la luz de los documentos citados por el Despacho.

Particularmente, las formulaciones definidas en la Reivindicación 1 de la presente invención la incorporación de calcobutrol en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), condujo a que la cantidad de tetraquelato derivado de Gd_4 -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.

Así las cosas, contrario a la opinión del Despacho, la presente invención sí tiene un efecto técnico demostrado a través de ejemplos concretos como se demostró anteriormente.

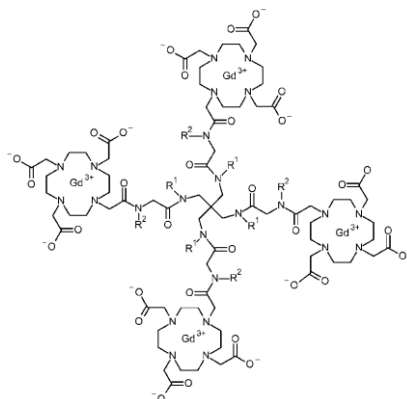
Adicionalmente, frente a la segunda afirmación del Despacho, en la que indica que “*no se observa un efecto técnico sorprendente o inesperado en la formulación reclamada, toda vez que, no existen datos comparativos que así lo demuestren*”, respetuosamente me permito señalar que proporcionar datos comparativos **no es una condición necesaria** para que una invención cumpla el requisito de actividad inventiva. Es más, el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si las formulaciones o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados (en cuyo caso dicha información si sería necesaria), sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”. En el presente caso, ninguna de las características estructurales de las composiciones reclamadas es obvio a la luz del estado de la técnica (como se argumentó anteriormente), por lo que debe reconocerse la actividad inventiva, a pesar de la presencia o ausencia de mejoras técnicas.

c- i) Con respecto a las Reivindicaciones 6 a 11 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).

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Despacho, nuevamente me permito señalar que D1 está dirigido a compuestos quelatos de gadolinio de alta relajación para su uso en imágenes por resonancia magnética, de fórmula (I):



A diferencia de D1, y como se indicó con anterioridad al no considerar la inclusión del calcobutrol en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), el proceso de fabricación descrito en D1 no incluye una etapa en la que este es disuelto para su incorporación en la formulación.

Sorprendentemente, el Despacho insiste en que D2 describe un proceso de fabricación de una formulación líquida, sin embargo, del análisis cuidadoso y detallado de D2 es claro este, 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. En este sentido, nuevamente me permito indicar que D2 ni siquiera describe metodologías de preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas, mucho menos al uso de calcobutrol 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 lo indique anteriormente, las enseñanzas de D1 y D2 para llegar al proceso de 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 de

fabricación de 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 todas 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, D2 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, y mucho menos a que disolver 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) resultarían en una mejor estabilidad, baja toxicidad y buena tolerancia local de la aplicación de bolo intravenoso.

Esto es especialmente relevante considerando que, 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 D3, para llegar al objeto de la nueva Reivindicaciones 6 a 11.

iii) El Despacho afirma que: *“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 0,05a 0,5% mol/mol proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1 ”*, sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que no solo hay un efecto técnico, sino que este resulta ser sorprende, inesperado y no obvio a la luz de los documentos citados por el Despacho.

En este punto, me permito nuevamente llamar la atención del Despacho sobre la Declaración Juramentada de Thomas Frenzel, incluida como Anexo 1 en respuesta al segundo y tercer 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 Gd³⁺ 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- i) Por lo tanto, me permito señalar que el hecho de que existan otras formulaciones de agentes de contraste conocidas en el estado de la técnica que puedan ser estables, de ninguna manera reduce lo sorprendente de la estabilidad demostrada por la invención presente. Como cualquier persona medianamente versada en la materia sabría las propiedades fisicoquímicas de cualquier composición están determinadas directamente por sus componentes específicos y las concentraciones de estos. Aunque ciertos ingredientes suelen asociarse comúnmente con propiedades como la estabilidad de los compuestos químicos, es la **interacción particular entre todos los componentes de una composición** la que determina en última instancia sus efectos técnicos. Esta interacción es, por naturaleza, **inherentemente impredecible**. De hecho, incluso con metodologías computacionales de alto rendimiento, no es posible determinar *a priori* el impacto específico que una combinación concreta de ingredientes tendrá sobre las propiedades funcionales de una composición.

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 documentos**⁴. 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

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

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**⁵ (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**⁶.

En el presente caso, es claro que las enseñanzas de D1, D2 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 en trámite debe ser reconocido. Lo mismo sucede con las enseñanzas de D1, D2 y D3, 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 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

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

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*”⁷ (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.

iii) 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..

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de los documentos citados con base en los conocimientos ya otorgados por la presente

⁷ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones (2022) Sección 11.4.1

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.

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 D3, 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.

3. 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.

4. 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:

- Anexo 1 – Declaración ante la USPTO del Dr. Thomas Frenzel.