



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de mayo de 2021 con el N° NC2021/0006034, por BAYER AKTIENGESELLSCHAFT y BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN DE MEDIOS DE CONTRASTE Y PROCESO PARA PREPARARLOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/082117 del 21 de noviembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 927 el 20 de mayo de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 22339 de 16 de diciembre de 2024, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0006034 el 10 de marzo de 2025, respondieron oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 12 incluidas en el radicado NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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



Ref. Expediente N° NC2021/0006034

contraste en procedimiento de diagnóstico médico por imágenes, por ejemplo, en procedimiento de diagnóstico por imágenes de resonancia magnética (MRI).

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

El capítulo reivindicatorio contiene 4 reivindicaciones independientes que repiten información y definen 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.

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.

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>



Resolución N° 24678

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

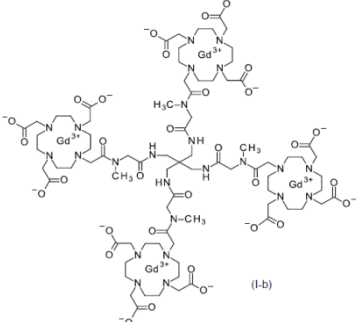
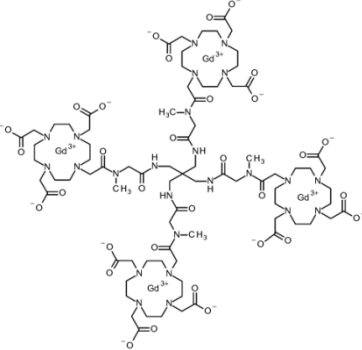
D3³ refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre comprendida entre 0,002% y 0,4%, preferiblemente entre 0,02% y 0,3% y muy preferible entre 0,025%. % y 0,25%,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

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.

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)

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/f3/df/62/b6fc038e131ad4/WO2016193190A1.pdf>
³<https://patentimages.storage.googleapis.com/74/d2/82/9d1e0a2e5fb8af/WO2009103744A2.pdf>



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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)
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 seleccionada de los ejemplos 1 y 6 (fórmula I-b); 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 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). Asimismo, se resalta que no existen datos comparativos que demuestren algún efecto técnico inesperado o sorprendente.

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+, un solvente, un tampón y 0,002 a 0,4% mol/mol de un quelante macrocíclico, 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 gadolino, como lo muestra Wack C. and et all.⁴ en las páginas 611 y 612 que enseña una formulación que comprende gadobutrol (tetra-quelato de gadolinio) 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, donde el calcobutrol se añade para asegurar que cualquier Gd liberado en la formulación quede atrapado, dicho de otra manera, el calcobutrol estabiliza la formulación,

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



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

de tal forma que la concentración de iones paramagnéticos libres (Gd) se controla, es decir que la formulación está libre de iones de Gd3+.

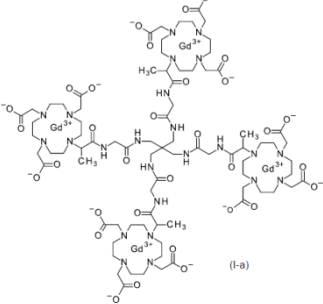
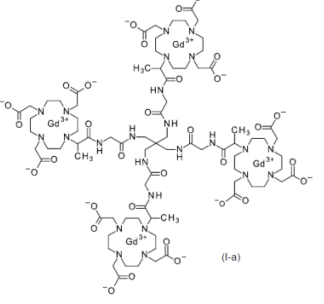
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la concentración del complejo de quelato y el calcobutrol de D3 en la formulación de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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 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 la formulación reclamada en la reivindicación 12 no 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 divulgada en 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):  una sal, o una mezcla de estos;	Una formulación líquida, caracterizada porque comprende el compuesto del ej. 3 (fórmula (I-a)) :  (pág. 88, ej. 3 ; páginas 143 y 144)	Una formulación farmacéutica líquida, caracterizada porque comprende: (Resumen)
Reivindicación 1: 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/L de 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 lantánido; ----- (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.	Un tampón; (pág. 10, lín. 15)



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

	(pág. 144, ej. D)	
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)

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 tetra-quelato derivado de DO3A 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 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.

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:



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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)
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

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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 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 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, ya está divulgado en D1 y D3 (D1: resumen, pág. 85; y D3: resumen, páginas 1 a 5, 15 y 33).

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)
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 lantano 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).



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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 6 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 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 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, ya está divulgado en D1 y D3 (D1: resumen, pág. 85; y D3: resumen, páginas 1 a 5, 15 y 33).

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

La reivindicación independiente 10 (NC2021/0006034 el 17 de octubre de 2024) refiere a: “El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 9 (...)”. 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
Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende:	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica, caracterizado porque comprende: (pág. 144, ej. D)	Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, caracterizado porque comprende: (pág. 33)
Disolver una cantidad de Ca–BT–DO3A en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol 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).
Disolver un tetra–quelato derivado de DO3A seleccionado del quelato de la fórmula (I–a) en la primera solución en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida con una concentración del tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un intervalo de 1 mmol de Gd3+/L a 1000 mmol de Gd3+/L;	Disolver el compuesto del ej. 3 (formula (I–a)) en un buffer tris–HCl (solvente farmacéuticamente aceptable); para producir una concentración del tetra–quelato del ej. 3 de 5 mmol de Gd/L; (pág. 144, ej. D)	----- La concentración del compuesto lantano 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–HCl; donde la composición es estable y útil como agente de contraste de resonancia magnética (Resumen, pág. 88, ej. 3 y pág. 144, ej. D).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 10 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 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



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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) (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, D3 enseña que en el proceso se obtiene una concentración de 0,05 a 0,5% mol/mol de calcobutrol (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 6, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos de los solicitantes

Frente a las reivindicaciones:

Los Solicitantes presentan los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas a las reivindicaciones:

“... 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 Gd^{3+} /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 Gd^{3+} /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.

... 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

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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”.

Esta Oficina manifiesta que, pese a los argumentos de los Solicitantes, no se supera la objeción de concisión, toda vez, que hay 4 reivindicaciones independientes de la misma categoría, donde la invención se puede definir de una mejor forma, por ejemplo: la reivindicación independiente 12 contiene todas las características de la reivindicación 1, como se muestra a continuación:

Reivindicación 1	Reivindicación 12
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)...	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	o una sal del mismo, o una mezcla de estos; en donde dicha formulación comprende
un solvente farmacéuticamente aceptable,	un solvente farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo de agua para inyección o solución salina;
y comprende un tampón,	y comprende un tampón, seleccionado del grupo de citrato, lactato, acetato, tartrato, malato, maleato, fosfato, entre otros
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;	dicha formulación además comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, en donde el compuesto capaz de formar el ion de metal paramagnético es Ca–BT–DO3A (Calcobutrol), en un intervalo de 0,05% 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).	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).

Sin embargo, se presentan en reivindicaciones independientes, igualmente, ocurre con las reivindicaciones 6 y 8.

“Ahora bien, me permito señalar que, contaría a la opinión del Despacho, la Reivindicación 1 se encuentra completamente definida a través de sus característica técnicas esenciales y 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.

Incluir elementos específicos no esenciales en las reivindicaciones, tales como los posibles disolventes y tampones farmacéuticamente aceptables como solicita el



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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.

Esta Oficina aclara a los Solicitantes que, contrario a sus argumentos, los términos “solvente farmacéuticamente aceptable” y “tampón” son términos generales que comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, es importante mencionar que estos componentes hacen parte de las características técnicas esenciales de la composición y de ellos también depende la estabilidad fisicoquímica de la formulación, por lo cual no se supera la objeción de concisión de las reivindicaciones.

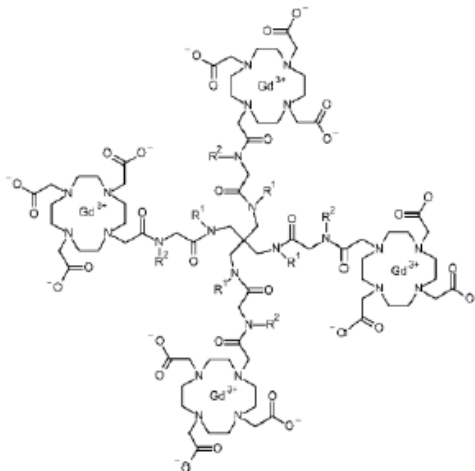
Frente al nivel inventivo

Los Solicitantes presentan los siguientes argumentos frente al nivel inventivo:

*“...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):*

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034



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 fórmula 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 fórmula I-a, lo hacen de manera distinta”.

Frente a los argumentos anteriores, esta Oficina aclara a los Solicitantes que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas particulares de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D1-D3 y D2-D3 las que llevan hacer obvia la materia reclamada, como se muestra a continuación:

La combinación de las enseñanzas de D1 y D3 afectan el nivel inventivo de la formulación de las reivindicaciones 1, 3 a 5 y 12, toda vez que, D1 divulga una formulación líquida, caracterizada porque comprende un tetra-quelato de gadolinio de fórmula I-b; 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 encontrada entre lo reclamado y la formulación divulgada en D1, es que la concentración del tetra-quelato se selecciona de 60 a 750 mmol de Gd^{3+} /L y en que comprende 0,05 a 0,5% mol/mol de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol). D3 complementa a D1, toda vez que, divulga una formulación líquida, caracterizada porque comprende 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd^{3+} , un solvente, un buffer o tampón y 0,002 a 0,4% mol/mol de un formador de ión de metal paramagnético (quelante macrocíclico), 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).

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

De igual manera, la combinación de lo revelado en D2 y D3 afectan el nivel inventivo de la composición reclamada en la reivindicación 2. D2 revela una formulación líquida, caracterizada porque comprende un tetra-quelato de gadolinio de fórmula 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 encontrada, consiste en que la concentración del tetra-quelato de gadolinio 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). D3 complementa a D2, debido a que muestra 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).

Por lo anterior, el técnico medio puede a partir de la combinación de las enseñanzas de estos documentos, proponer una formulación farmacéutica alternativa de tetra-quelato de gadolinio, por lo que la presente solicitud no representa un salto cualitativo en la técnica y no es inventivo.

“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 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”.

Esta Oficina manifiesta que, si bien es cierto que D3 menciona en su resumen que el quelato macrocíclico se prefiere de DOTA, también es cierto que enseña formulaciones líquidas de lantánidos que comprenden calcobutrol (pág. 2, tab. 1), por lo que la persona normalmente versada en la materia sí se vería motivada a incluir el calcobutrol en formulaciones que comprenden lantánidos como Gd. Asimismo, se destaca 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 al.⁴ en las páginas 611 y 612, por lo cual, el experto medio si se vería motivado a partir de sus conocimientos y de lo divulgado en D3 a incluir el calcobutrol en formulaciones que contienen tetra-quelatos de gadolinio.

“El Despacho afirma que: “no se evidencia efecto técnico 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



Ref. Expediente N° NC2021/0006034

(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 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.

*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”.*

Frente al efecto técnico mencionado por los Solicitantes, esta Oficina reitera 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 es para administración parenteral debe ser isotónica (pág. 21, líneas 31-32 y pág. 85, ej. C). Por otro lado, se resalta que hace parte del trabajo rutinario de la persona normalmente versada en la materia, el proporcionar formulaciones adecuadas para su comercialización



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

que mantengan la estabilidad física y química de sus componentes, que sean aptas para la administración para la cual se diseñó.

Asimismo, frente a la reducción de la viscosidad en la formulación, esta Oficina aclara que no se observa una diferencia estadísticamente significativa en los datos presentados por los Solicitantes en la descripción (páginas 49 y 50) como se muestra a continuación:

Producto	Viscosidad 20°C [mPas]	Viscosidad 37°C [mPas]
Cloruro de sodio al 0,9% (m/v)	1,03	0,74
Formulación que contiene tetra–quelato derivado de Gd4–DO3A de la fórmula (I–a)	1,87	1,22
ProHance®	2,0	1,3
Omniscan®	2,0	1,4

Por otro lado, es importante mencionar que contrario a los argumentos de los solicitantes el efecto técnico sí se considera un indicio de la existencia de nivel inventivo, por lo cual, los datos comparativos ayudan a evidenciar la presencia de una ventaja de la invención respecto al estado de la técnica más cercano.

Por lo anterior, esta Oficina reitera que no encuentra un efecto técnico inesperado o sorprendente en lo reclamado, lo cual le resta nivel inventivo a la presente solicitud.

“Con respecto a las Reivindicaciones 6 a 11 es pertinente

... 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 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 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”.



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Dados los argumentos anteriores, esta Oficina aclara a los Solicitantes que el análisis de nivel inventivo de las reivindicaciones 6 a 11 no se realiza evaluando las enseñanzas particulares de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D1-D3 y D2-D3 las que llevan hacer obvia la materia reclamada, como se muestra a continuación:

Las enseñanzas de D1 y D3 afectan el nivel inventivo del proceso de las reivindicaciones 6 a 10, debido a que, D1 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 6 y D1, consiste en que la concentración del tetra-quelato 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+} . D3 complementa a D1, porque D3 enseña un proceso para elaborar una formulación líquida que contiene 0,504 a 0,520 M (504 a 520 mmol) de Gd^{3+} , caracterizado porque comprende 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).

De igual manera, la combinación de lo revelado en D2 y D3 afecta el nivel inventivo del proceso reclamado en la reivindicación 10 a 11. Toda vez que, el proceso reclamado donde selecciona el compuesto de fórmula (I-a), y que comprende las etapas mencionadas anteriormente, ya está divulgado en D2 y D3 (D2: resumen, pág. 144; y D3: resumen, páginas 1 a 5, 15 y 33).

Por lo anterior esta Oficina considera que el proceso reclamado carece de nivel inventivo.

“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 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.

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”.

Se reitera a los Solicitantes que, a pesar de la discrepancia manifestada, D3 enseña que son ampliamente conocidas las formulaciones que comprenden un compuesto derivado de lantánido como Gd y un quelante macrocíclico seleccionado de calcobutrol (pág. 2, tab. 1), asimismo, muestra un proceso para elaborar una formulación líquida, caracterizado porque comprende la etapa de disolver un quelante macrocíclico para obtener una concentración 0,002 a 0,4% mol/mol, donde el quelante macrocíclico se selecciona de calcobutrol (Ca-BT-DO3A) (Resumen; pág. 1, lín. 26 a pág. 3, lín. 3; pág. 4, lín. 24 a pág.



Ref. Expediente N° NC2021/0006034

5, lín. 1; pág. 15 y pág. 33). Por lo que el experto medio si se vería motivado a incluir la etapa de disolver el quelante macrocíclico de D3 en el proceso divulgado en D1 o D2.

“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 Gd3+ después de 15 días de incubación en plasma humano bajo condiciones fisiológicas (“la liberación de Gd3+ después de 15 días estaba por debajo del límite de cuantificación”(D2, Ejemplo D)). Por lo tanto, es claro que la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a cambiar la formulación reclamada para resolver un problema que, en vista de D2, **no existe**.*

En 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.

*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”.*

Sobre el efecto técnico se reitera nuevamente, que esta Oficina no puede evidenciar o concluir un efecto técnico inesperado o sorprendente, debido a que no existen datos comparativos que así lo demuestren.

Frente a la declaración juramentada de Thomas Frenzel, donde menciona que el efecto de adicionar el quelante macrocíclico (calcobutrol) a la formulación de un agente de



Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

contraste a base de gadolinio (tetra-quelato de gadolinio), es el atrapar (quelar) iones Gd^{3+} que pueden liberarse del tetra-quelato durante el almacenamiento para lograr una máxima seguridad con respecto a iones libres de Gd^{3+} en la formulación. Asimismo, la adición del quelante macrocíclico, quela otros iones metálicos potencialmente liberados del material de envasado (vidrio, plástico, etc.) de la formulación del agente de contraste. Dichos iones metálicos libres también pueden tener propiedades tóxicas, similares a las de los iones Gd^{3+} libres, y su concentración se reduce significativamente mediante la complejación (quelación) inmediata por el depurador de metales o quelante macrocíclico (entre otros argumentos). Esta Oficina aclara que, D1 ya aborda el problema de los iones Gd^{3+} liberados del tetra-quelato y muestra que la formulación es estable químicamente (pág. 2, líneas 15 a 35 y pág. 85, ej. C). De igual manera, D3 muestra claramente que la adición de un quelante, seleccionado de calcobutrol, entre otros (depurador de metales) a formulaciones que comprenden complejos de quelatos con lantánidos, especialmente de gadolinio, es ampliamente conocido en el estado de la técnica, y tiene como objetivo evitar la liberación indeseada de gadolinio, D3 enseña que se puede adicionar un exceso de quelante macrocíclico para estabilizar dichas formulaciones (páginas 1 a 3). Asimismo, se reitera que es ampliamente conocido en el estado de la técnica el uso de calcobutrol (quelante macrocíclico o depurador de metales) en formulaciones de contraste que contienen un tetra-quelato de gadolinio, donde el calcobutrol se añade para asegurar que cualquier Gd liberado en la formulación quede atrapado o quelado, es decir, que de esta manera se asegura que la formulación esté libre de iones de Gd^{3+} , como lo muestra Wack C. and et al.⁴ (páginas 611 y 612). De igual manera se destaca que es ampliamente conocido por el experto medio que los quelantes tienen la función de atrapar (quelar) iones metálicos en las formulaciones, por todo lo anterior, esta Oficina no encuentra que la adición de calcobutrol a la formulación aporte un efecto técnico inesperado.

Por otro lado, sobre la concesión de la USPTO, se aclara a los Solicitantes que esta Oficina y las decisiones que de ella emanan son independientes, es decir, que juzga la patentabilidad de una solicitud de patente, sin tener en consideración el análisis realizado en otra u otras oficinas competentes, en otras palabras, el examen realizado por otras oficinas no es vinculante y por ende no se debe uniformizar los pronunciamientos de las mismas.

*“...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 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

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

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.*

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.

...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...”

Esta Oficina considera que si bien es cierto que los solicitantes exponen de manera amplia y detallada el método problema – solución y a partir del mismo dan sus respectivas explicaciones sobre cómo el objeto de su invención es inventivo con respecto al estado de la técnica expuesto, también esta Oficina se permite desvirtuar las afirmaciones de los Solicitantes conforme con las siguientes consideraciones:

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

Con respecto al efecto técnico asociado a la diferencia, se reitera nuevamente que, no se observa una ventaja técnica en lo reclamado, debido a que, como lo mencionan los Solicitantes en el estado de la técnica existen composiciones estables que comprenden tetra-quelatos de gadolinio y no existen datos comparativos que demuestren algún efecto técnico inesperado. Por otro lado, 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 y que sean aptas para su administración.

De igual manera, se reitera a los Solicitantes que todas las características técnicas esenciales de las formulaciones y procesos reclamados se encuentran divulgados en el arte previo, por lo que la combinación de las enseñanzas específicamente de D1-D3 y D2-D3 hacen obvia la materia reclamada, como se detalló anteriormente.

“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)”.

Frente a este argumento, se aclara que, imperan en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable. Además, se aclara que la concesión en otros países no es argumento técnico que reemplace el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

Por todo lo anteriormente expuesto, esta Oficina concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Que los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0006034 el 20 de septiembre de 2023, titularon la invención como: “UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN TETRA-QUELATO DERIVADO DE DO3A CON UN SOLVENTE Y UN TAMPÓN”. Sin embargo, no se acepta porque no menciona el calcobutrol en la formulación, y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE MEDIOS DE CONTRASTE QUE COMPRENDE UN TETRA-QUELATO DERIVADO DE DO3A, SOLVENTE, TAMPÓN Y CALCOBUTROL”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

Resolución N° 24678

Ref. Expediente N° NC2021/0006034

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a BAYER AKTIENGESELLSCHAFT y BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de abril de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.04.29
23:01:08 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.