



Industria y Comer
SUPERINTENDENC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-050755- -00000-0000

Fecha: 2014-03-10 15:47:23
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 19

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPLEJOS
DE 68GA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____ C07B 59/00

71. SOLICITANTE _____
ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS S.A.

DOMICILIO _____
F-01630 Saint Genis Pouilly, Francia

74. APODERADO _____
LUIS FELIPE CASTILLO

22. BOGOTÁ, D.C., _____
10 MAR. 2014 2014

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-050755- -00000-0000 Fecha: 2014-03-10 15:47:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 19 adicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO SE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad	
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
	Solicitud Internacional No.	PCT/ PCT/EP2012/065659	Fecha 10/08/2012	
	Publicación Internacional No.	WO WO 2013/024013 A2	Fecha 21/02/2013	
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPLEJOS DE 68GA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
	C07B 59/00			
5	SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor.	Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS S.A.	IDENTIFICACIÓN	TIPO	
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
	DIRECCIÓN	20, Rue Rudolph Diesel	No. TELÉFONO	
	CIUDAD	F-01630 Saint Genis Pouilly, Francia	CORREO ELECTRÓNICO	
	PAIS		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD	
1	Lorenza FUGAZZA - Maria Azzurra	FILANNINO - Maurizio Franco	MARIANI	IT
2				IT
3				IT
4				
5				
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)			
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	IT		San Fiorano	Via Rossini 2
2	IT		Bertinoro	Via Ivrea 256
3	IT		Ivrea	Via del Crist
4				
5				
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
	LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE		IDENTIFICACION C.C. 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.	
	DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO 285 7460	
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@castillograu.c	
	PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER	

10

DECLARACIONES DE PRIORIDAD

☒ SI☐ NO

(33)PAIS DE ORIGEN	CÓDIGO PAIS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1ITALIA			
2		F12011A000180	12.08.2011
3			

11

DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,

☐ SI☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,

12

DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13

REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.

☐ SI☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14

AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA

☐ SI☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

No.

Fecha.

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17

ANEXOS

Documentación Técnica	Documentación Jurídica
Solicitud Internacional en Castellano	
1 ☒ Descripción No. De folios:	9 ☐ Poderes, si fuera el caso.
2 ☒ Reivindicaciones No. Reivindicaciones:	10 ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
3 ☐ Dibujos y/o figuras No. Folios:	11 ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
4 ☒ Resumen	12 ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
5 ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso	13 ☐ Reducción de tasas
6 ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso	Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea
7 ☐ Arte final 12 x 12	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004
8 ☐ Anexo formato digital	Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
	Entidades sin animo de lucro ☐ Copia de regido vigente en Cámara de comercio
	☐ Hoja de información complementaria
	☐ Otros, especificar
	16 ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
	17 ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
	18 ☐ Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
	19 ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

M

1/

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPLEJOS DE ^{68}Ga

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a procedimientos para preparar complejos que contienen isótopos, en particular complejos útiles como radiomarcadores que contienen el isótopo ^{68}Ga .

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10

A pesar de los alentadores resultados de recientes estudios clínicos que usan el radorastreador marcado ^{68}Ga para formación de imagines PET *in vivo*, la corta vida media del isótopo (68 minutos) que no permite una distribución a gran escala junto con la necesidad de una "radiofarmacia de producción" equipada para el
15 procedimiento de marcado todavía prohíben su extenso uso en la rutina de medicina nuclear.

El marcado con Ga-68 se lleva a cabo al complejar el metal radioactivo con un quelante adecuado en un medio de reacción en el cual se introduce la dosis readioactiva de ^{68}Ga que se expulsa de la elución del generador de ^{68}Ga , la cantidad
20 de la molécula que se marcará (referida como molécula de quelante funcionalizado o precursor en esta solicitud) y un regulador de pH adecuado para asegurar el pH óptimo para la complejación.

El llamado generador de ^{68}Ga es una resina comercialmente disponible y que contiene Germanio del cual se forma de manera natural el ^{68}Ga deseado
25 formado por la descomposición del Germanio; por lo tanto, la elución de la resina, bajo las condiciones de pH apropiadas, y en la presencia de una molécula de quelante funcionalizado, permite la formación del complejo deseado que contiene ^{68}Ga ; dependiendo de la molécula de quelante funcionalizado, puede ser necesario un calentamiento a 75-90°C.

Los principales límites para el éxito del marcado se dan por el hecho de que el pH adecuado se debe mantener constante y mediante la competencia de las impurezas metálicas con el Ga-68 durante el procedimiento de complejación.

En vista de lo antes dicho, la investigación de un regulador de pH
5 adecuado capaz de asegurar un pH estándar es obviamente un tema continuamente investigado por los expertos en la técnica en el marcado con 68Ga y continúa abierta.

Dicho regulador de pH no debe ser tóxico, capaz de regular en la escala de regulador de pH de 3.5-5.0, no debe competir con iones de galio y preferiblemente tener una capacidad de complejación de metales débil.

10 Entre los diferentes reguladores de pH reportados, aquéllos principalmente usados hasta ahora son HEPES (derivado de ácido sulfónico) o reguladores de pH de acetato; sin embargo, sólo permiten trabajar en una escala de pH estrictamente definida (Publication of Velikyan et al., Bioconjugate Chem., 2008, 19, 569-573) y pueden no retener por mucho la capacidad requerida de regulador de
15 pH cuando varía ligeramente la acidez del eluido.

Por ejemplo, aún un pequeño incremento en el volumen de eluido que llega del generador provoca que el pH cambie a valores que dañan la complejación dando como resultado una alta cantidad de Ga-68 libre. Esto produce un riesgo de cumplimiento que hace obligatoria la purificación final. Más aún, acerca del regulador
20 de pH HEPES no se disponen de datos toxicológicos: la purificación final se tiene que realizar también para eliminar, o al menos reducir, el HEPES antes de la administración del radiofarmacéutico.

Recientemente se han propuesto otros reguladores de pH (WO 2010/092114) como una solución eficiente para la complejación de Ga-68, por
25 ejemplo reguladores de pH de lactato, tartrato y carbonato. Estos reguladores de pH comprenden al menos dos funciones de coordinación de Ga-68 que superan el daño que pueden interferir con el marcado. De cualquier manera, su uso ha sido exitosamente probado con fracciones reducidas y purificadas del eluido generador, sin exentar el tratamiento pre-marcado de la solución de Ga-68.

5

3

Un segundo límite importante es la competencia de impurezas metálicas, principalmente cationes trivalentes y bivalentes que se derivan ambos de la fase estacionaria y de la descomposición de Ga-68 (Zn). Estos metales están ligados así como el Ga-68 por la molécula de quelante funcionalizado que reduce el número de moléculas actualmente disponible para el marcado. Esto puede dar como resultado una complejación incompleta del Ga-68 reduciendo la pureza radioquímica final de la preparación. En la técnica anterior, algunas veces el Ga-68 no complejo por la molécula de quelante funcionalizado durante el marcado, es completamente secuestrado con la adición post-marcado de un exceso de quelante con afinidad reconocida para el isótopo, (por ejemplo, el quelante EDTA) con el fin de evitar la presencia de una alta porción de metales libres y promover su eliminación en caso de administración de la preparación radiofarmacéutica (WO 2010/141833 – Ejemplo 2). Una complejación parcial de Ga-68 puede ser enfrentada de manera diferente iniciando a partir de cantidades más altas de molécula de quelante funcionalizado. Sin embargo, un aumento de la cantidad de precursor quelado produce una reducción indeseable de la radioactividad específica (relación entre el producto radioactivo y el producto no marcado) que puede empeorar los resultados de diagnóstico. De hecho, debido a la competencia con la molécula marcada para el mismo receptor, la presencia de molécula no marcada puede tener un efecto negativo en la concentración de radioactividad en el tejido objetivo. Por lo tanto, una alta SRA (Radioactividad Específica) pudiera ser crítica para proveer un contraste suficiente en imágenes PET entre el tejido objetivo y su alrededor. En el estado de la técnica, la presencia de iones metálicos de competencia normalmente se reduce mediante la pre-purificación o fraccionamiento del eluido antes del marcado (como se describe en la patente No WO 2010/092114), pero estos pasos proveen una pérdida desventajosa de la actividad de partida.

Además, si los pasos de pre-marcado así como la purificación final no se pueden evitar, el marcado de Ga-68 siempre se basará, en alguna medida, en la automatización, usando un módulo de síntesis, haciendo no factible la estrategia del kit. Además de la experiencia técnica necesaria, se requiere tiempo prolongado no

6

A

favorable para el marcado. Debido a la corta vida media del radionúclido ($t_{1/2}=68$ minutos) y a la actividad limitada proporcionada por el generador, se desea altamente cualquier mejora destinada a obtener una complejación muy rápida, directa y de alto rendimiento.

5 De todo lo anterior, queda clara la necesidad de un procedimiento que permita la preparación de complejos de ^{68}Ga que supere los problemas antes mencionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10

Se describe un procedimiento para la preparación de complejos que contienen ^{68}Ga en donde se usa un regulador de pH de ácido fórmico/formiato, posiblemente en presencia de compuestos capaces de secuestrar cationes de metal en la reacción de complejación.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención permite superar el problema antes mencionado a través de un procedimiento en donde el Ga-68 se compleja de manera efectiva mediante una molécula de quelante funcionalizado en un regulador de pH de ácido fórmico/formiato.

El regulador de pH de ácido fórmico/formiato antes mencionado no solo permite establecer el pH correcto sino también tolerar la variación de volumen/acidez del eluido.

20

De hecho, su capacidad de regulación se centra en un valor de pH adecuado para la complejación de Ga-68 y no tiene capacidad de complejación de metales, de modo que no provee interferencia con el marcado. Además, este regulador de pH debe ser compatible con la aplicación farmacéutica debido a que el ácido fórmico está clasificado como solvente residual clase 3 (solventes con bajo

^

X

potencial tóxico) en la Farmacopea para la cual se admite un límite de 5 mg/ml (5000 ppm).

Normalmente, se prefiere formiato como formiato de sodio pero también se puede usar cualquier otra sal metálica del ácido fórmico.

5 La relación ácido fórmico/formiato está normalmente comprendida entre 1 y 3.5.

Además, con el fin de enfrentar el problema de la presencia de impurezas metálicas, en lugar de incrementar la cantidad de molécula de quelante funcionalizado (que provee una reducción de la SRA) o pre-tratar el eluido del
10 generador con pasos de purificación consumidores de tiempo y radioactividad, como es la práctica normal en la técnica, se descubrió que se puede usar agente secuestrante en el procedimiento para neutralizar las especies de interferencia dejando el Ga-68 más libre de reaccionar con la molécula de quelante funcionalizado.

Estos agentes secuestrantes, si están presentes, actúan como
15 molécula de quelante funcionalizado soporte que de forma temporal o permanente sustraen los metales de competencia a la reacción con moléculas de quelante funcionalizado.

Cabe hacer notar que la función de los agentes secuestrantes en la presente invención es opuesta a la función de los agentes secuestrantes usados en la
20 técnica anterior, como se describió con anterioridad.

De hecho, de acuerdo con los procedimientos conocidos, al final del marcado, se puede agregar un agente secuestrante con afinidad particular para el galio, con el fin de quelar la porción no reaccionada del isótopo, en tanto que, de acuerdo con la presente invención, al inicio de la reacción se agrega un agente
25 secuestrante capaz de minimizar la competencia de impurezas metálicas.

Obviamente, los agentes secuestrantes usados en la presente invención deben unir de preferencia los metales de competencia en lugar del ion de Ga-68 con el fin de evitar la interferencia con la principal reacción de marcado o la formación de especies marcadas secundarias.

cf

Además, de acuerdo con una modalidad particular, la invención se refiere a procedimientos para complejar radioisótopos, y en particular ^{68}Ga , en donde se usan soluciones reguladas de pH en combinación con agentes secuestrantes como se describió anteriormente y como se describe en lo sucesivo.

5 De acuerdo con la invención, con molécula de quelante funcionalizado se pretende cualquier molécula con capacidad de señalamiento funcionalizada con un quelante capaz de complejar isótopos radioactivos tales como Ga-68.

Los quelantes preferidos para las complejación de Ga-68 de acuerdo con la invención se pueden seleccionar entre: DOTA y sus derivados, NOTA y sus
10 derivados, PCTA y sus derivados.

También se puede hacer uso, en general, de cualquier quelante capaz de formar una jaula suficientemente estable alrededor de Ga^{3+} , en particular cualquier amina alifática, macrocíclica o lineal, o amina macrocíclica con aminas terciarias.

Como molécula con capacidad de señalamiento se pretende una
15 molécula capaz de señalar un procedimiento biológico de interés en diagnóstico o terapéutico, ventajosamente un aminoácido, un péptido, que ventajosamente comprende 4 a 15, o 4 a 10 aminoácidos, un polipéptido, una proteína, una vitamina, un monosacárido o polisacárido, un anticuerpo, un ácido nucleico o un aptámero.

Entre las moléculas con capacidad de señalamiento útiles para la
20 invención, se puede mencionar (como ejemplo y no como lista limitativa):

- Moléculas que señalan receptores de VEGF
- Análogos de bombesina o moléculas que señalan receptores de GRP
- Moléculas que señalan receptores de somatostatina
- 25 - Péptidos de RGD o moléculas que señalan $\alpha\text{v}\beta 3$ y $\alpha\text{v}\beta 5$
- Anexina V o moléculas que señalan procedimientos apoptóticos
- Moléculas que señalan receptores de estrógeno
- Moléculas que señalan placa de ateroma

7

- Las moléculas de señalamiento evocadas en Topics in Current Chemistry, vol. 222, 260-274, Fundamentals of Receptor-based Diagnostic Metallopharmaceuticals,

Los agentes secuestrantes, si están presentes, de preferencia se
5 seleccionan del grupo que consisten en:

- Glicina y otros aminoácidos quelantes (por ejemplo, metionina, cisteína, etc...)

- éteres de corona y éteres de corona de nitrógeno

- compuesto orgánico eterocíclico por ejemplo, 1,10-fenantrolina,

10 2,2'-Bipiridina

- calixarenos

- quelante de polidentato por ejemplo, proteínas, polisacáridos, y ácidos polinucleicos

- agentes quelantes naturales por ejemplo, catequinas, tanina,

15 porfirina

- en general agentes quelantes lineales o macrocíclicos (por ejemplo podandos o criptandos).

Normalmente se usan cantidades micromolares o, de manera más ventajosa, nanomolares de agente secuestrante, preferiblemente menor a 100
20 nanomolar, por ejemplo en una escala de 20 y 25 nanomolar.

Es importante notar que los agentes secuestrantes como se explicó anteriormente se pueden usar de manera ventajosa también en reacción de complejación en donde se usan reguladores de pH.

Por lo tanto, otra modalidad de la presente invención es un
25 procedimiento que comprende en la presente complejar la reacción de isótopos radioactivos, en particular ^{68}Ga , en donde se agregan agentes secuestrantes como se definió anteriormente al regulador de pH de la reacción.

Preferiblemente la reacción de complejación se lleva a cabo en una escala de pH entre 3 y 4.5, de preferencia entre 3.2 y 4.2, preferiblemente entre 3.4 y
30 4.0.

Los complejos obtenidos de acuerdo con el procedimiento antes descrito, también son una modalidad de la presente invención; pueden contener el ácido fórmico/formiato por debajo de 10 mg/ml y el agente secuestrante (si se usa) por debajo de 100 nmoles.

5 Como se ha dicho, un generador comercial (que consiste en una columna de resina que porta Germanio) se eluye con un eluyente que contiene un ácido (normalmente HCL) directamente en un frasco que contiene formiato de regulador de pH y una base.

10 Una molécula de quelante funcionalizado (normalmente en presencia de un agente secuestrante de metales, como por ejemplo fenantrolina) se agrega al frasco y el frasco de reacción se calienta por un corto tiempo, la solución de producto se recolecta y verifica por HPLC de fase inversa e ITLC (MeOH/acetato de amonio 1M 1/1).

15 También se puede invertir el orden de adición. Por ejemplo, el generador comercial se puede eluir con un eluyente que contiene un ácido (normalmente HCl) directamente en un frasco que contiene una molécula de quelante funcionalizado (preferiblemente en presencia de un agente secuestrante de metal, como por ejemplo una fenantrolina).

20 El regulador de pH de formiato y la base se agregan en el frasco y la mezcla de reacción se calienta durante un corto tiempo.

El eluido ácido está normalmente constituido por una solución acuosa de un ácido fuerte como por ejemplo HCl, mientras que la base es una solución acuosa de una base fuerte como por ejemplo NaOH.

25 En su conjunto, el uso de regulador de pH de formiato garantiza un pH adecuado incluso si ocurren variaciones en la acidez del eluido y, de esta manera reduce, la cantidad de Ga-68 no complejoado debido a un pH demasiado bajo o demasiado alto dando como resultado un alto contenido de $^{68}\text{Ga}^{3+}$ libre o hidróxidos de ^{68}Ga respectivamente. Además, la adición de un agente secuestrante permite reducir la cantidad de molécula de quelante funcionalizado necesaria para obtener una
30 completa complejación de Ga-68.

Estos dos aspectos permitieron al solicitante lograr un grado adecuado de complejación, ventajosamente al menos 92%, 95% y 97%, y por consiguiente una pureza suficiente (al menos 92%, 95% y 97%) sin algún tipo de purificación previa o final. Debido a que los resultados obtenidos confirman la factibilidad de un marcado
5 de Ga-68 directo que no requiere manipulación o purificación, la formulación se puede aplicar a la producción de un kit específico.

Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad particular, la invención también se refiere a un kit que comprende:

- un frasco con silicón que contiene la molécula de
10 quelante funcionalizado y el agente secuestrante seleccionado;
un frasco con silicón o una jeringa que contiene una mezcla adecuada de ácido fórmico ultra- puro/formiato de sodio.

Además, la invención se refiere a un frasco sencillo que contiene la molécula de quelante funcionalizado, el agente secuestrante seleccionado y una
15 mezcla adecuada de ácido fórmico ultra- puro/formiato de sodio.

EJEMPLO 1

Marcado de ^{68}Ga DOTApéptido con 3 ml de eluido de HCl 0.6M

20 Un generador comercial de 30 mCi (de IDB) que tiene una fase estacionaria de SnO_2 se eluyó con 3 ml de eluido de HCl ultrapuro 0.6 M directamente en un frasco que contiene 200 ul de regulador de pH ultrapuro de formiato 1.5 M y 400 ul ultrapuro de NaOH 4.5 M. Luego se agregaron 30 ug de DOTA-péptido y 4.5 ug de 1,10-fenantrolina y la reacción se calienta a 95°C durante 7 minutos. El producto se
25 verificó para HPLC de fase inversa e ITLC (MeOH/acetato de amonio 1M. 1/1) y la pureza radioquímica resultó en 98% en ambas pruebas.

EJEMPLO 2

Marcado de ^{68}Ga DOTApéptido con 3.2 ml de eluido de HCl 0.6M

Un generador comercial de 30 mCi (de IDB) que tiene una fase
5 estacionaria de SnO_2 se eluyó con 3.2 ml de eluido de HCl ultrapuro 0.6 M
directamente en un frasco que contiene 200 ul de regulador de pH ultrapuro de
formiato 1.5 M y 400 ul de ultrapuro de NaOH 4.5 M. Luego, se agregan 30 ug de
DOTA-péptido y 4.5 ug de 1,10-fenantrolina y el frasco de reacción se calienta a 95°C
durante 7 minutos. El producto se verificó para HPLC de fase inversa e ITLC
10 (MeOH/acetato de amonio 1M. 1/1) y la pureza radioquímica resultó 97% en ambas
pruebas.

EJEMPLO 3

Marcado de ^{68}Ga DOTApéptido con 3 ml de eluido de 0.6 M

15 Un generador comercial de 30 mCi (de IDB) que tiene una fase
estacionaria de SnO_2 se eluyó con 3 ml de eluido de HCl ultrapuro 0.6 M directamente
en un frasco que contiene 200 ul de regulador de pH ultrapuro de formiato 1.5 M y 400
ul de ultrapuro de NaOH 4.5 M. Luego, se agregan 30 ug de DOTA-péptido y 15 ug de
20 12-corona-4 y el frasco de reacción se calienta a 95°C durante 7 minutos. El producto
se verificó para HPLC de fase inversa e ITLC (MeOH/acetato de amonio 1M. 1/1) y la
pureza radioquímica resultó respectivamente 98% y 96%.

EJEMPLO 4

Marcado de ^{68}Ga DOTApéptido con 3 ml de eluido de HCl 0.6 M

25 Un generador comercial de 30 mCi (de IDB) que tiene una fase
estacionaria de SnO_2 se eluyó con 3 ml de eluido de HCl ultrapuro 0.6 M directamente
en un frasco que contiene 30 ug de DOTA-péptido y 15 ug de 12-corona-4. Luego se
30 agregan 200 ul de regulador de pH ultrapuro de formiato 1.5 M y 400 ul de ultrapuro

de NaOH 4.5 M y el frasco de reacción se calienta a 95°C durante 7 minutos. El producto se verificó para HPLC de fase inversa e ITLC (MeOH/acetato de amonio 1M. 1/1) y la pureza radioquímica resultó respectivamente 98% y 96%.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de complejos de ^{68}Ga en donde la reacción de complejación entre una molécula de quelante funcionalizado y ^{68}Ga se lleva a cabo en una solución acuosa de regulador de pH de ácido fórmico/formiato posiblemente en presencia de un compuesto capaz de secuestrar cationes de metal, en donde dicho compuesto capaz de secuestrar cationes de metal,
- 10 si se usa, se agrega al inicio de la reacción de complejación.
2. Un procedimiento para la preparación de complejos de ^{68}Ga en donde la reacción de complejación entre una molécula de quelante funcionalizado y ^{68}Ga se lleva a cabo en una solución acuosa regulada de pH en presencia de un agente secuestrante.
- 15 3. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque dicha molécula de quelante funcionalizado se selecciona del grupo que consiste en: DOTA y sus derivados, NOTA y sus derivados, PCTA y sus derivados mientras que dicho formiato es formiato de sodio.
4. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 y 3,
- 20 caracterizado además porque la relación de ácido fórmico/formiato en la mezcla de marcado está comprendida entre 1 y 3.5
5. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado además porque dicho agente secuestrante se selecciona del grupo que consiste de: glicina y otros aminoácidos quelantes, éteres de corona y éteres de
- 25 corona de nitrógeno, compuesto orgánico eterocíclico, calixarenos, quelante de polidentato, agentes quelantes naturales, por ejemplo, catequinas, tanina, porfirinina, agentes quelantes lineales o macrocíclicos.
6. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la reacción de complejación se lleva a cabo en una
- 30 escala de pH entre 3 y 4.5.

7. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el pH de reacción de está comprendido más preferiblemente entre 3.2 y 4.2.

5 8. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el pH de reacción está comprendido más preferiblemente entre 3.4 y 4.0.

9. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado además porque: un generador comercial de ^{68}Ga se eluye con un eluido que contiene un ácido directamente en un frasco que contiene regulador de pH de formiato y una base; una molécula de quelante funcionalizado se agrega en el frasco y el frasco de reacción se calienta durante un corto tiempo; se recolecta el producto.

10. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque: un generador comercial de ^{68}Ga se eluye con un eluido que contiene un ácido directamente en un frasco que contiene una molécula de quelante funcionalizado; regulador de pH de formiato y una base se agregan al frasco y el frasco de reacción se calienta durante un corto tiempo; se recolecta el producto.

11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el eluido de ácido es una solución acuosa de HCl, mientras que la base es una solución acuosa de NaOH.

20 12. Un kit de reacción que comprende: un frasco que contiene la molécula de quelante funcionalizado y un compuesto capaz de secuestrar cationes de metal; un frasco o un jeringa que contiene una mezcla ultra-pura adecuada de ácido fórmico/formiato de sodio.

25 13. Un frasco que contiene una molécula de quelante funcionalizado, un compuesto seleccionado capaz de secuestrar cationes de metal y una mezcla ultra-pura adecuada de ácido fórmico/formiato de sodio.

14. El kit de reacción de conformidad con la reivindicación 11 y un frasco de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque dichos frascos son frascos de silicón.

15. Complejos de ^{68}Ga , obtenidos mediante el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 13, caracterizados porque contienen menos de 10 mg/ml de formiato/ácido fórmico y, si se usa, menos de 100 nmoles de agente secuestrante.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un procedimiento para la preparación de complejos que contienen ^{68}Ga en donde se usa un regulador de pH de ácido fórmico/formiato en presencia de
5 compuestos capaces de secuestrar cationes de metal en la reacción de complejación.

10

15

20 10A

P14/123F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026401

Bogotá D.C., Marzo 10 de 2014 - 14:47:31

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195869785	10/03/2014	3.503.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-050755- -00000-0000

Fecha: 2014-03-10 15:47:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 10 de 2014 - 14:47:32



No. 14-050755- -00000-0000

Fecha: 2014-03-10 15:47:23

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 19

19

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐