

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0007037

Solicitud de Patente de Invención titulada: “MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ISÓTOPO ²²⁷TH”

Solicitante: BAYER AS

Nuestra Ref.: P2018/000094

RESPUESTA AL OFICIO No. 8995, NOTIFICADO EL 29 DE AGOSTO DE 2019
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 4, 6 y 29 a 31
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 25 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 y 7 a 28, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación

contenida en la solicitud original. Éstas por el contrario, corresponden a una modificación con soporte que tiene el propósito de dar mayor claridad a la materia divulgada.

2. a- i) El Despacho considera que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. El Despacho sugiere el título “MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL ISÓTOPO ^{227}Th ”.

ii) El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 no es clara porque contiene las expresiones “pureza farmacéuticamente tolerable” y “purifica suficiente ^{227}Th para más de 25 dosis”, las cuales son relativas;
- las Reivindicaciones 1, 2, 8, 19, 23, 26 y 28 no son concisas porque las definiciones de resina de intercambio iónico, resina de intercambio catiónico, ácido mineral, solución tampón son términos generales.

iii) De otra parte, el Despacho argumenta que los documentos no patentados “Preparation of TH227-Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Ability” (D1) y “Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from protonirradiated thorium metal for analytical purposes” (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1.

El Despacho argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga un método para la generación de torio 227 que comprende preparar una mezcla de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra y posteriormente separarlos a través de eluciones con ácido clorhídrico y ácido nítrico en una resina de intercambio aniónico (pág. 432)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D1 consiste en la etapa de eluir los contaminantes actinio 227 y radio 223 de la solución de torio 227 con una solución acuosa de ácido mineral en una resina de intercambio catiónico y posteriormente la remoción de torio 227 con una solución tampón.

El efecto que se logra al incluir la elución de los contaminantes de la solución que comprende torio 227 con una solución de ácido mineral a través de una columna de intercambio catiónico es purificar torio 227. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿Cómo modificar el método para la*

generación de torio 227 conocido en D1 con el fin de obtener torio 227 de pureza adecuada?

El incluir la elución de contaminantes de una solución que comprende torio 227 con una solución de ácido mineral a través de una columna de intercambio catiónico para purificar torio 227 ya está divulgado en D2, que se refiere a un método para separar actinio de torio que comprende una cascada de eluciones con ácido clorhídrico y ácido nítrico en una columna de intercambio aniónico y posteriormente la extracción en una columna de intercambio catiónico donde se remueve cuantitativamente el torio (págs. 56 y 59).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a eluir los contaminantes de la solución de torio 227 con una solución de ácido mineral a través de una resina de intercambio catiónico y posteriormente remover el torio 227 con una solución tampón, como se enseña en D2, en el método de generación de torio 227 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que la obtención de torio tiene buenos rendimientos y es cuantitativa (pág. 59)

Las Reivindicaciones dependientes 1 a 31 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, siguiendo las sugerencias del Despacho y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ISÓTOPO ²²⁷TH”

Así, se considera superada dicha objeción.

ii) Ante las objeciones de claridad, me permito llamar la atención de las modificaciones realizadas en el numeral 1, con las cuales superamos dichas objeciones.

iii) Con respecto a la objeción de nivel inventivo, me permito señalar que un aspecto muy significativo de la presente invención es la capacidad para que el 227Ac de la mezcla generadora se elimine de la resina de separación y se regenere con alta eficiencia. En particular, el presente método se refiere a un proceso para uso clínico/comercial a largo plazo, y como tal debería ser capaz de permitir el uso repetido de

la mezcla generadora durante muchos años. La vida útil de la mezcla generadora será ciertamente del orden de la vida media del isótopo ^{227}Ac originario y, por lo tanto, potencialmente de varias decenas de años (por ejemplo, 10 a 50 años). Hay varios problemas que resultan de esto que no se han abordado en ninguno de los sistemas de producción o purificación ^{227}Th descritos anteriormente.

Un primer problema que surge de la vida útil clínica/comercial potencialmente larga de la mezcla generadora es la estabilidad de su entorno de almacenamiento. Específicamente, cualquier material expuesto a la mezcla generadora está recibiendo potencialmente más de un millón de desintegraciones beta por segundo del ^{227}Ac , más aproximadamente el mismo número de desintegraciones alfa por segundo del ^{227}Th incluido y hasta el mismo número de desintegraciones alfa nuevamente del ^{223}Ra en crecimiento y de cada uno de sus nucleidos hijos emisores alfa. Esto es mucho más concentrado que cualquier sistema generador / separación ^{227}Th previamente analizado en detalle.

La irradiación alfa en particular es altamente ionizante y, por lo tanto, en el transcurso de varios años, es muy probable que las 1013 o más desintegraciones alfa por año a las que se expondrán los alrededores del generador causen daños significativos a los componentes orgánicos en la proximidad de largo plazo. Como resultado, será deseable que el ^{227}Ac de origen no se retenga en la columna, sino que se vuelva a generar para que se pueda utilizar una nueva columna tan a menudo como sea necesario o conveniente (por ejemplo, en cada separación).

El reemplazo periódico de los materiales de separación no solo evita la pérdida de la mezcla generadora, sino que también garantiza que la pureza del producto será tan alta después de varias décadas como cuando se empleó el sistema por primera vez, ya que las propiedades de retención del medio de separación no serán degradadas. El sistema generador se recuperará del material de separación después de cada uso y puede almacenarse como una solución o evaporarse a sequedad (o a una solución concentrada) para su almacenamiento.

Es importante resaltar que cuando se recupera una mezcla generadora de un medio de separación, es importante que esto suceda en un grado muy alto. La pérdida de solo el 0,1% del isótopo del generador sería completamente insignificante en cualquier laboratorio o entorno de prueba, pero para un sistema clínico / comercial es un factor importante. Suponiendo que el generador se usa cada 3 semanas, la regeneración del ^{227}Ac ocurre 17 veces al año. Con una pérdida del 0,1% cada vez, esto resultaría en una pérdida total del

12% del 227Ac original durante un período de 10 años. Esto, combinado con la pérdida de descomposición natural debido a la vida media de 21 años del isótopo aumenta la reducción total de la actividad del 73% (de la actividad original) debido a la descomposición natural al 61%, incluida la pérdida de regeneración. A los 21,8 años, este efecto es aún más dramático, reduciendo el 50% de la actividad esperada después de una vida media a aproximadamente el 35% y evidentemente reduciendo la vida comercial útil del sistema en esta etapa.

Ahora bien, me permito indicar que en el presente método, se ha demostrado que la regeneración de la mezcla generadora pierde solo no más del 0,05% del 227Ac original en cada ciclo de regeneración. Preferiblemente, esto se logrará recuperando 227Ac en solo un punto del proceso (paso iii). Sin embargo, si es necesario, se puede incluir 227Ac recuperado en otros pasos.

Tal etapa de regeneración no se describe ni se sugiere en D1 o D2. Por lo anterior, considero que las Reivindicación 1 cumple con el requisito de nivel inventivo, al igual que las Reivindicaciones dependientes de esta.

3. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Pago por 15 reivindicaciones adicionales

Pago por examen adicional