

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

Señor
BAYER AS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL ISÓTOPO ^{227}Th ”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/082835
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de diciembre de 2016.
PRIORIDAD: 05/01/2016, GB (REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA), 1600154.7

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 8 de enero de 2020, bajo el número NC2018/0007037, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del radicado N° NC2018/0007037 del 8 de enero de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método para generar y purificar ^{227}Th para uso farmacéutico, útil para el tratamiento de enfermedades malignas tales como sarcomas y carcinomas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para la generación de ^{227}Th que comprende:

- i) preparar una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ;
- ii) cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- iii) levigar una mezcla de dichos ^{223}Ra y ^{227}Ac de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un primer ácido mineral en una solución acuosa;
- iv) levigar ^{227}Th de dicha resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un segundo ácido mineral en una solución acuosa mediante lo cual se genera una primera solución de ^{227}Th que contiene ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes;



Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

- v) cargar la primera solución de ^{227}Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte; vi) levigar por lo menos una parte de los ^{223}Ra y ^{227}Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de un tercer ácido mineral en solución acuosa; y
- vi) levigar el ^{227}Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con el uso de una primera solución de tampón acuosa para proporcionar una segunda solución de ^{227}Th .

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0007037 el 8 de enero de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL ISÓTOPO ^{227}Th ”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El término “*pureza farmacéuticamente tolerable*” de la reivindicación 1 es relativo. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto de pureza.

Las reivindicaciones 1, 2, 5, 16, 21, 23 y 25 no son concisas porque las definiciones de resina de intercambio iónico, resina de intercambio catiónico, ácido mineral y solución tampón son términos generales, que no define las características técnicas esenciales, como se encuentran redactadas presentarían un sinnúmero de posibilidades de métodos, que no encuentran sustento en la descripción, se requiere restringir a una razonable generalización del tipo de resina de intercambio iónico, resina de intercambio catiónico, ácidos minerales y solución tampón que se encuentren debidamente sustentados en el capítulo descriptivo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	H. Larsen, J. Borrebaek, J. Dahle; Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals	“Preparation of Th^{227} -Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Ability”	2007
D2	V. Radchenko, J. Engle, J. Wilson, J.	“Application of ion Exchange and extraction chromatography to the	2015

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

	Maassen; Journal Of Chromatography A	Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes”	
--	--------------------------------------	--	--

El documento D1¹ divulga un método de preparación de torio-227 a partir de radio-223 y actinio-227, donde se preparar una mezcla generadora que comprende 227Ac, 227Th y 223Ra, levigar la mezcla en la resina de intercambio aniónico con ácido nítrico y extraer de la columna de intercambio anicónico el 227Th con ácido clorhídrico. (pág. 432)

El documento D2² divulga un procedimiento 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)

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para la generación de ²²⁷Th de pureza farmacéuticamente tolerable” (Radicado N° NC2018/0007037 del 05 de julio de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para la generación de ²²⁷ Th que comprende:	Un método para la generación de ²²⁷ Th que comprende (pág. 432)	Método que purifica ²²⁷ Th (pág. 59)
preparar una mezcla generadora de ²²⁷ Ac, ²²⁷ Th y ²²³ Ra;	preparar una mezcla generadora de ²²⁷ Ac, ²²⁷ Th y ²²³ Ra (pág. 432)	-----
cargar la mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte;	cargar dicha mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico (pág. 432)	cargar la mezcla de Th y Ac sobre una resina de intercambio anionico (pág. 56)
levigar la mezcla de ²²³ Ra y ²²⁷ Ac en la resina de intercambio aniónico con un primer ácido mineral en solución acuosa;	eluir la mezcla en la resina de intercambio aniónico con ácido nítrico (pág. 432)	eluir con ácido clorhídrico (pág. 56)
levigar ²²⁷ Th de dicha resina de intercambio aniónico con un segundo ácido mineral en solución acuosa mediante lo cual se genera una primera solución de ²²⁷ Th que contiene ²²³ Ra y ²²⁷ Ac contaminantes;	extraer de la columna de intercambio aniónico el ²²⁷ Th con ácido clorhídrico (pág. 432)	y ácido nítrico (pág.56)
cargar la primera solución de ²²⁷ Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte;	-----	cargar una solución que comprende ²²⁷ Th sobre una resina de intercambio catiónico (pág. 59)
levigar por lo menos una parte de los ²²³ Ra y ²²⁷ Ac contaminantes de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con un	-----	Eluir los contaminantes en la resina catiónica con ácido nítrico (pág. 59)

¹ H. Larsen, J. Borrebaek, J. Dahle, K. Melhus, C. Krogh. (2007). Preparation of TH227-Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Abilit. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, Volumen 22, número 3. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651051>

² V. Radchenko, J. Engle, J. Wilson, J.Maassen, F. Nortier, W. Taylor, E. Birnbaum, L. Hudston (2015). Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes. *Journal Of Chromatography A*, Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967314019645>

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

tercer ácido mineral en solución acuosa; y		
levigar el ²²⁷ Th de dicha resina de intercambio catiónico de ácido fuerte con una solución de tampón acuosa para proporcionar una segunda solución de ²²⁷ Th	-----	Lavar el ²²⁷ Th de dicha resina soluciones de ácido cítrico (pág. 59)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para la generación de ²²⁷Th que comprende preparar una mezcla de ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra 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 el acople de una segunda resina catiónica para una purificación adicional de la primera solución de ²²⁷Th.

El efecto que se logra al incluir una segunda resina de intercambio catiónico es purificar ²²⁷torio. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para la generación de ²²⁷torio conocido en D1 con el fin de mejorar la pureza de ²²⁷torio?

Sin embargo, el incluir una segunda resina de intercambio catiónico para purificar una solución que comprende ²²⁷torio, ya está divulgado en el documento 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 con buenos rendimientos (págs. 56 y 59).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una segunda resina de intercambio catiónico para purificar ²²⁷Th del documento 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, es conocido por la persona versada en la materia el método para separar y purificar radioisótopos de la mezcla generadora de ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra; donde la resina de intercambio aniónico de base fuerte es de tipo R-N+Me3 (tipo I) o tipo R-N+Me2CH2CH2OH (Tipo II) y la resina de intercambio catiónico es del tipo SO3H y donde la mezcla generadora se depura de la resina de separación y se regenera con alta eficiencia para usarse periódicamente³ (págs. 5, 6, 10, 11).

Las reivindicaciones dependientes 1 a 25 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

³<https://pdfstore.patentorder.com/pdf/wo/671/wo11134671.pdf>

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	“Preparation of TH ²²⁷ -Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Ability”	1 a 25	Nivel inventivo
D2	“Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes”	1 a 25	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1 y D2

El solicitante argumenta que D1 ni D2 divulga la regeneración de la mezcla generadora con una alta eficiencia.

Se aclara al solicitante que tiene razón porque en D1 ni D2 divulgan la etapa de regenerar la mezcla generadora para volver a usarla en el proceso, sin embargo D1 si menciona un proceso para separar ²²⁷Th de la mezcla generadora de ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra que comprende separar los contaminantes a través de una columna de intercambio aniónico con un ácido mineral y posterior remoción del radioisotopo de interés. Y D2 enseña un proceso para purificar ²²⁷Th con alta eficiencia que comprende eluir las impurezas del Th por una resina de intercambio catiónico con ácido mineral y recuperar el ²²⁷Th con una solución tampón de citrato, por lo cual D1 y D2 no afecta la novedad de la presente invención, pero si el nivel inventivo (ver ítem 5.1).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0007037		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/082835		29 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
05/01/2016				x					
Solicitante									
BAYER AS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 25
Palabras clave utilizadas	Preparation of TH227 Extraction of Thorium 227 Production of isotopes AND purification Purification isotopes 227Th, 227Ac and 223Ra
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: B01D 15/18, A61K 51/06, B01D 15/36, A61K 51/12, G21G 1/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
NCBI	(1)	2007	1 a 25	Página 432	Y
Sciencedirect	(2)	2015	1 a 25	Páginas 56 y 59	Y
Patbase	WO2011134671	3/11/2011	1 a 25	Páginas. 5, 6, 10 y 11	Y
Orbit	US3434809	25/03/1969	-	-	A
Espacenet	US6635234	21/10/2003	-	-	A
Googlepatent	US20140072485	12/03/2014	-	-	A

(1) Larsen R.H., Borrebaek J., Dalhe J., Melhus K., Krogh C., Valan M. y Bruland S. Preparation of TH227-Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Abilit. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. Vol. 22, num. 3, pags. 431-437; Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651051>

(2) Radchenko V., Engle J., Wilson J., Maassen J., Nortier F., Taylor W., Birnbaum E., Hudston L., John K., Fassbender M. Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes. *Journal of chromatography A*, pags. 55-63; Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967314019645>.

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre, por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando

Oficio N° 3637 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O, A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (06/03/2020)	
Examinador: NINI JOHANA SCARPETA ROMERO	