

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. 3637, NOTIFICADO EL 2 DE ABRIL DE 2020
(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 2 a 6 y 29 a 31;
- La Reivindicación 1 ha sido fusionada con las Reivindicaciones 2 a 5;
- En la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 21) se elimina la frase “*Preferentemente, la solución de tampón está sustancialmente libre de metanol*”
- Las nuevas Reivindicaciones 2 a 23 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 28 respectivamente;

- Se eliminan todos los porcentajes de equivalencia a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- Se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque contiene la expresión “*pureza farmacéuticamente tolerable*” la cual el Despacho considera como relativa;
- 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, solución tampón son términos generales.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a las modificaciones realizadas a la Reivindicación 1, la cual fue fusionada con las Reivindicaciones 2 a 5, con lo cual ahora reivindica el método para la generación de una solución de solución de ^{227}Th que tiene menos de 10 Bq de ^{227}Ac por 100MBq de ^{227}Th ; constituida por 11 pasos claramente definidos y con las características esenciales para el desarrollo de cada una de ellas y en donde el término “*pureza farmacéuticamente tolerable*” objetado por el Despacho ha sido eliminado. Así las cosas, considero totalmente superada la objeción al respecto.

Con respecto a la segunda objeción, me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en donde los términos considerados amplios han sido especificados de acuerdo a lo revelado en el Capítulo Descriptivo para obtener una clara definición de la materia que se pretende proteger, por ejemplo, primer un ácido mineral se selecciona entre ácido nítrico, H_2SO_4 , HNO_3 y mezclas de los mismos o la resina de intercambio aniónico de base fuerte que es seleccionada entre una

resina a base de copolímero de poliestireno/divinilbenceno preferentemente que contiene 1-95% de DVB y una resina tipo R-N+Me₃ (tipo I) o una resina R-N+Me₂CH₂CH₂OH (Tipo II).

Así, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho argumenta que los documentos no patentes “*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 presente solicitud.

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 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, según la opinión del Despacho, entre la presente invención 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 medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir una segunda resina de intercambio catiónico para purificar ^{227}Th 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, el Despacho la considera obvia.

Adicionalmente, es conocido por la persona medianamente versada en la materia el método para separar y purificar radioisótopos de la mezcla generadora de ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra ; donde la resina de intercambio aniónico de base fuerte es de tipo R-N+Me_3 (tipo I) o tipo $\text{RN+Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (Tipo II) y la resina de intercambio catiónico es del tipo SO_3H 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).

En consecuencia, el Despacho considera que las Reivindicaciones dependientes 1 a 25 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primera instancia, me permito respetuosamente reiterarle al Despacho, que un aspecto muy significativo de la presente invención es la capacidad para que el ^{227}Ac 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 10^{13} 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 será degradado. 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.

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 ^{227}Ac 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.

En el presente método, se ha demostrado que la regeneración de la mezcla generadora pierde solo no más del 0,05% del ^{227}Ac original en cada ciclo de regeneración. Preferiblemente, esto se logrará recuperando ^{227}Ac en solo un punto del proceso (paso iii). Sin embargo, si es necesario, se puede incluir ^{227}Ac recuperado en otros pasos. Tal etapa de regeneración no se describe ni se sugiere en D1 o D2 tal como ya fuera referido en respuesta al Primer Examen de Fondo.

Ahora bien, me permito traer a colación la drástica limitación de la materia reivindicada en la presente solicitud, en donde se ha incorporado el objeto de las Reivindicaciones 2 y 5 en la Reivindicación 1, mientras que también se ha agregado la limitación de que el proceso es para la generación de una solución de ^{227}Th que tiene menos de 10 Bq ^{227}Ac por 100MBq ^{227}Th .

Así mismo, considero que esta última limitación distingue completamente la Reivindicación 1 de la técnica citada; en pocas palabras, ninguno de los procesos de la técnica anterior es adecuado para producir cantidades comerciales de ^{227}Th con una pureza tan alta (una adecuada para uso farmacéutico).

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 tercer 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.

Recibo de pago por examen adicional