

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11347 de 10 de septiembre 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: 5/01/2016, 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 20 de agosto 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 23 del radicado N° NC2018/0007037 del 20 de agosto 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° 11347 de 10 de septiembre 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 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;
- vii) 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 ;
- viii) cargar la segunda solución de ^{227}Th levigada en el paso vii) sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte;
- ix) levigar ^{223}Ra y/o ^{227}Ac de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un cuarto ácido mineral en una solución acuosa;
- x) levigar ^{227}Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con el uso de un quinto ácido mineral en una solución acuosa para proporcionar una tercera solución de ^{227}Th ; y
- xi) almacenar el ^{227}Ac levigado en el paso iii) durante un período suficiente para permitir el crecimiento hacia el interior de ^{227}Th mediante desintegración radiactiva, para generar de ese modo una mezcla generadora que comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra .

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1, 14 y 16 no son concisas porque la definición de solución tampón son términos generales, que no define las características técnicas esenciales, como se encuentran redactadas presentarían un sinnúmero de posibilidades de procesos, que no encuentran sustento en la descripción, se requiere restringir a una razonable solución tampón que se encuentre debidamente sustentada en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 1 hacen referencia a una resina DOWEX 50WX8, que es una marca registrada que no define el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión. Asimismo sírvase retirar la expresión “con el uso”.

Las frases “que tiene menos de 10 Bq”; “por lo menos 50 Bq”; “tiene un nivel de contaminación de no más de 200 Bq” de las reivindicaciones 1, 2 y 17 se refieren a un resultado a alcanzar y no define al proceso, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se requiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de enero de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 11347 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

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
D2	V. Radchenko, J. Engle, J.Wilson, J. Maassen; Journal Of Chromatography A	“Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes”	2015
D3	WO2011134671	“Isotope preparation method”	3 de noviembre 2011

El documento D2¹ 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).

El documento D3² menciona un proceso para generar ²²³Ra de una mezcla generadora que contiene ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra que comprende una cascada de eluciones a través de resinas de intercambio aniónico y catiónico con ácidos minerales y una etapa final de almacenamiento de la solución que comprende ²²⁷Ac (resumen, pág. 5, pág. 8 y reiv. 5).

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 una solución de ²²⁷Th...” (Radicado N° NC2018/0007037 del 20 de agosto de 2020).

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

Características esenciales	D2	D3
Un método para la generación de ²²⁷ Th que comprende:	Método que purifica ²²⁷ Th (pág. 59)	Método que purifica ²²⁷ Th (pág. 8)
I) preparar una mezcla generadora de ²²⁷ Ac, ²²⁷ Th y ²²³ Ra;	I) 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. 10)
li) cargar la mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte, a base de copolímero de poliestireno/divinilbenceno que contiene 1-95% de DVB y una resina tipo R-N+Me ₃ (tipo I) o una resina RN+Me ₂ CH ₂ CH ₂ OH (Tipo II);	Cargar la mezcla de Th y Ac sobre una resina de intercambio aniónico (pág. 56);	Cargar la mezcla generadora sobre una resina de intercambio aniónico de base fuerte, a base de copolímero de poliestireno/divinilbenceno y R-N+Me ₃ (pág. 10).
lii) levigar la mezcla de ²²³ Ra y ²²⁷ Ac en la resina de intercambio aniónico con un primer ácido mineral en solución acuosa, como H ₂ SO ₄ , HNO ₃ y mezclas de los mismos;	Eluir con una solución acuosa de ácido clorhídrico (pág. 56);	-----
Iv) levigar ²²⁷ Th de dicha resina de intercambio aniónico con un segundo ácido mineral en solución acuosa, como H ₂ SO ₄ y hcl, mediante lo cual se genera	Y ácido nítrico (pág.56);	-----

¹V. 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>
²<https://pdfstore.patentorder.com/pdf/wo/671/wo11134671.pdf>

Oficio N° 11347 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

una primera solución de ²²⁷ Th que contiene ²²³ Ra y ²²⁷ Ac contaminantes;		
V) cargar la primera solución de ²²⁷ Th sobre una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte, a base de copolímero de poliestireno/divinilbenceno que contiene 1-95% de DVB o una resina de tipo SO ₃ H;	Cargar una solución que comprende ²²⁷ Th sobre una resina de intercambio catiónico (pág. 59);	Cargar la primera solución sobre una resina de intercambio catiónico (pág. 5)
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 un tercer ácido mineral en solución acuosa; como H ₂ SO ₄ , HNO ₃ y hcl;	Eluir los contaminantes en la resina catiónica con ácido nítrico (pág. 59);	Eluir con una solución acuosa de un ácido mineral (pág. 5)
Vii) 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);	-----
Viii) cargar la segunda solución de ²²⁷ Th levigada en el paso anterior sobre una segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte;	-----	Cargar la segunda solución de ²²⁷ Ac y ²²⁷ Ac en una resina de intercambio aniónico de base fuerte (pág. 8);
Ix) levigar ²²³ Ra y/o ²²⁷ Ac de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con un cuarto ácido mineral en una solución acuosa, como H ₂ SO ₄ o HNO ₃ ;	-----	Eluir con un ácido mineral en solución acuosa, como H ₂ SO ₄ ; (pág. 8, ítem b);
X) levigar ²²⁷ Th de dicha segunda resina de intercambio aniónico de base fuerte con un quinto ácido mineral en una solución acuosa para proporcionar una tercera solución de ²²⁷ Th, dicho quinto ácido es H ₂ SO ₄ o hcl; y	-----	Extraer el ²²⁷ Th (pág. 25);
Y) almacenar el ²²⁷ Ac levigado en el paso iii) durante un período suficiente para permitir el crecimiento hacia el interior de ²²⁷ Th mediante desintegración radiactiva, para generar de ese modo una mezcla generadora que comprende ²²⁷ Ac, ²²⁷ Th y ²²³ Ra.	Almacenar el producto final de ^{225,227} Ac para permitir el crecimiento interior de ²²⁷ Th (pág. 60).	Y almacenar la mezcla de ²²⁷ Ac y ²²⁷ Th durante un periodo suficiente para permitir el crecimiento de ²²⁷ Ac, ²²⁷ Th y ²²³ Ra (reiv. 5).

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un proceso para purificar ²²⁷Th que comprende las etapas de eluir una mezcla que contiene ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra, a través de una resina de intercambio aniónico, posteriormente la solución resultante se pasa por una resina de intercambio catiónico donde se utilizan ácidos minerales en solución acuosa y finalmente se almacena el producto final que contiene ^{225,227}Ac para permitir la desintegración y el crecimiento interno de otros isotopos (páginas 56, 59 y 60).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso divulgado de D2 consiste en que se realiza una tercera etapa de elución de la solución que contiene ²²⁷Th a través de una resina de intercambio aniónico.

No se observa un efecto técnico inesperado al incluir una tercera elución de la solución que comprende ²²⁷Th a través de una resina de intercambio aniónico.

Oficio N° 11347 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D2 con el fin de proporcionar un proceso alternativo para purificar ²²⁷Th?

Sin embargo, el incluir una cascada de eluciones en mezclas de isotopos de Th, Ra y Ac a través de resinas de intercambio aniónico y catiónico, ya está divulgado en el documento 3 que se refiere a un proceso para purificar ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra, que incluye una tercera etapa de elución de una solución que comprende ²²⁷Th a través de una resina de intercambio aniónico con un ácido mineral y donde se almacena la solución restante que contiene ²²⁷Ac para generar de ese modo una mezcla generadora que comprende ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra (pág. 8 y reiv. 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una tercera elución de la mezcla que comprende ²²⁷Th a través de una resina de intercambio aniónico con ácido mineral.

Adicionalmente, D3 menciona que las resinas de intercambio aniónico y catiónico se seleccionan de copolímero de poliestireno/divinilbenceno, R-N+Me3 (pág. 10) y SO₃H (pág. 12) respectivamente; y los ácidos minerales se seleccionan de H₂SO₄, HNO₃ y HCl donde sus concentraciones son de 0,01 a 5 M (Reivindicaciones 10, 11 y 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	V. Radchenko, J. Engle, J.Wilson, J. Maassen; Journal Of Chromatography A	1 a 23	Nivel inventivo
D3	WO2011134671	1 a 23	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que D1 no enseña la etapa de regeneración del ²²⁷Ac con una alta capacidad de la mezcla generadora para posteriormente almacenarlo y permitir el crecimiento de ²²⁷Th.

Se aclara que el solicitante tiene razón, D1 no enseña la etapa de regenerar el ²²⁷Ac para posteriormente reutilizarlo, sin embargo, D1 sí divulga la etapa de separar los isotopos ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra a través de una resina de intercambio aniónico utilizando como fase móvil una solución acuosa de ácido nítrico 7M y eluir el Th que queda retenido en la resina de intercambio aniónico utilizando como eluyente HCl 12 M (página 432), por lo tanto, D1 no afecta la novedad de la presente solicitud, pero si el nivel inventivo, sin embargo, para aclarar al solicitante que el almacenar la solución resultante que contiene

Oficio N° **11347** de **10 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

²²⁷Ac ya está divulgado en el estado de la técnica se adiciona D3 en el presente examen de patentabilidad (ver ítem 5.1.).

Argumentos respecto a D2

El solicitante sostiene que D2 no menciona la etapa de regeneración del ²²⁷Ac para posteriormente almacenar y así permitir el crecimiento hacia el interior de ²²⁷Th, para generar de este modo nuevamente la mezcla que comprende ²²⁷Ac, ²²⁷Th y ²²³Ra.

Se aclara que D2, divulga un proceso que incluye la etapa de guardar los isotopos de ^{225,227}Ac para permitir el crecimiento interior de ²²⁷Th (pág. 60), adicionalmente enseña las etapas de purificación de los isotopos a través de resinas de intercambio aniónico y catiónico utilizando soluciones acuosas de ácidos minerales (págs. 56 y 59), lo que no divulga es una tercera etapa de purificación a través de una resina de intercambio aniónico, por esta razón D2 no afecta la novedad de la presente solicitud, pero si el nivel inventivo.

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° 11347 de 10 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007037

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0007037		1°		2°		3°	x	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 23
Palabras clave utilizadas	Preparation of TH227 AND purification AND anion exchange AND cation exchange Extraction of Thorium 227 AND isotopes AND purification AND resins Purification isotopes 227Th, 227Ac and 223Ra AND anion exchange AND cation exchange.
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⁾
Patbase	WO2011134671	3/11/2011	1 a 23	Páginas 5, 6, 10, 11; reivindicaciones 5, 10, 11 y 18	Y
Sciencedirect	(2)	2015	1 a 23	Páginas 56, 59 y 60	Y
NCBI	(1)	2007	-	-	-
Orbit	US3434809	25/03/1969	-	-	-
Espacenet	US6635234	21/10/2003	-	-	-
Googlepatent	US20140072485	12/03/2014	-	-	-
(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. <i>Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals</i> . 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. <i>Journal of chromatography A</i> , 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.			“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.		
“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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		

Oficio N° 11347 de 10 de septiembre 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.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando 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: (08/09/2020)	
Examinador: NINI JOHANA SCARPETA ROMERO	