

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 DEL ISÓTOPO 227TH”

Solicitante: BAYER AS

Nuestra Ref.: P2018/000094

RESPUESTA AL OFICIO No. 11347,
NOTIFICADO EL 11 DE SEPTIEMBRE DE 2020
(TERCER 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 el 20 de agosto de 2020 en respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 14, 15 y 17;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 19, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 13, 16 y 18 a 23;
- se elimina la expresión “*tiene menos de 10 bq de ²²⁷Ac por 100Bq de ²²⁷Th*” en la Reivindicación 1;

- se define *primer tampón* como un *"tampón de acetato que tiene un pH entre 2, 5 y 6"* y DOWEX 50WX8 como *"una resina de intercambio catiónico fuerte que tiene una matriz de estireno divinilbenceno (gel) y un grupo activo de matriz de ácido sulfónico"* a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Descriptivo.

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.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas la Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 14 y 16 definen la solución tampón en términos generales, sin definir las características técnicas esenciales, presentando un sinnúmero de posibilidades las cuales no están debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 1 hace referencia *"al uso de una resina DOWEX 50WX8"*, que corresponde a una marca registrada que no define las características técnicas de la resina específicamente usada, así mismo el término *"uso"* tampoco es aceptado;
- 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, 17 no definen el proceso sino que hacen referencia a resultados a alcanzar, por lo que no son aceptadas.

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 la definición de *primer tampón* como un *"tampón de acetato que tiene un pH entre 2, 5 y 6"* y el reemplazo del término comercial DOWEX 50WX8 por *"una resina de intercambio catiónico fuerte que tiene una matriz de estireno divinilbenceno (gel) y un grupo activo de matriz de ácido sulfónico"* definiendo así, las características técnicas esenciales de la resina reclamada en el proceso. Adicionalmente, se eliminaron las expresiones señaladas por el Despacho como resultados a alcanzar a lo largo del Capítulo Reivindicatorio y se eliminaron los términos

objetados que establecen un límite superior o inferior de MBq o Bq para la solución. Así las cosas considero totalmente superadas las objeciones relacionadas.

3. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento *“Application of ion Exchange and extraction chromatography to the Separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes”*¹ D2 y de la patente WO2011134671 (D3).

El Despacho considera a D2 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que 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 isótopos.

El Despacho afirma que a diferencia entre el método divulgado de D2 y el método de la Reivindicación 1, consiste en que se realiza una tercera etapa de elución de la solución que contiene ²²⁷Th a través de una resina de intercambio aniónico. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, por lo tanto en opinión del Despacho, no es posible atribuir pruebas técnicas al anticuerpo tal como está reclamado.

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?*

Pese a lo anterior, el Despacho señala que el incluir un cascada de eluciones en mezclas de isótopos de Th, Ra y Ac a través de resinas de intercambio aniónico y catiónico, ya se habían dado a conocer en D3, el cual divulga 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

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

comprende ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra). Por lo cual una persona medianamente versada en la materia encontraría motivación de incluir una tercera elución de la mezcla que comprende ^{227}Th 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. Las Reivindicaciones dependientes 2 a 23 no presentan ningún aporte al nivel inventivo del producto por lo que se considera que tampoco poseen nivel inventivo.

El Despacho reconoce que D1 no enseña la etapa de regenerar el ^{227}Ac para posteriormente reutilizarlo, sin embargo, D1 sí divulga la etapa de separar los isotopos ^{227}Ac , ^{227}Th y ^{223}Ra 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, por lo tanto, el Despacho reconoce que D1 no afecta la novedad de la presente solicitud, pero si el nivel inventivo, sin embargo, señala que el almacenar la solución resultante que contiene ^{227}Ac ya está divulgado en D3.

b. En primer lugar, es importante enfatizar 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 método de la presente solicitud hace referencia 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), teniendo como resultado varios problemas subsecuentes a esto, problemas que no han sido abordados en ninguno de los sistemas de producción o purificación ^{227}Th descritos en el arte previo, incluidos D2 y D3.

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. Concentraciones mucho más elevadas que cualquier sistema generador/separación ^{227}Th previamente analizado en detalle.

Particularmente, la irradiación alfa 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 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, y como bien lo sabrá el Despacho, 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 entorno de prueba académico o industrial, 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, 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. Con lo cual me permito enfatizar que esta etapa crucial de regeneración que no es enseñado, mencionado o sugerido en D1 o D2 tal como se ha señalado en las respuestas a los exámenes anteriores del presente caso.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente y en los documentos presentados anteriormente como respuestas al primer y segundo examen de fondo, las características y efectos técnicos asociados al proceso reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D2, solo o en combinación con D3, en tanto ninguno de los procesos de la técnica anterior es adecuado para producir cantidades comerciales de ²²⁷Th con una pureza tan alta (una adecuada para uso farmacéutico). De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. Finalmente, 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 de tasa de modificaciones voluntarias.