

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 13-263188- -00004-0000**

Fecha: 2015-10-20 15:20:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **13.263.188**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO REALIZADO MEDIANTE OFICIO 6268 DE JUNIO 4 DE 2015

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION TITULADA: METODO PARA PRODUCCION DE FORMULACIONES INYECTABLES DE PRODUCTOS PROTEICOS HEMODERIVADOS Y PRODUCTOS OBTENIDOS UTILIZANDO DICHO METODO.

DESCRIPCION: RAD No 13-263188-00000-0000 7 De Noviembre 2013

REIVINDICACIONES: RAD No 13-263188-00000-0000 7 De Noviembre 2013

RUBIELA ARIAS DE FAJARDO, abogado en ejercicio con Tarjeta Profesional N° 25.704 del Consejo Superior de la Judicatura y Cédula de Ciudadanía N° 38.984.230 de Cali en mi calidad de Apoderada del asunto de la referencia, por medio del presente escrito me permito dar respuesta a las objeciones presentadas por ese Despacho a la solicitud de Patente tramitada en el Exp: 13263188 las cuales se hicieron mediante el oficio No.6268 de Junio 4 de 2015, notificado el 9 de Junio de 2015, y al cual se le solicito oportunamente y de acuerdo a la Decision 486 de la Comision de la Comunidad Andina, plazo para responderlo.

Teniendo en cuenta la respuesta adjunta muy comedidamente solicito se sirva reconsiderar nuestra solicitud correspondiente a la Patente denominada: METODO PARA LA PRODUCCION DE FORMULACIONES INYECTABLES DE PRODUCTOS PROTEICOS HEMODERIVADOS Y PRODUCTOS OBTENIDOS UTILIZANDO DICHO METODO que se tramita en el expediente de la referencia, y proceder a concederla.

Para lo cual estamos adjuntando:

1. Respuesta a las objeciones realizadas por ese Despacho.
2. Capitulo de Reivindicaciones.

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

No adjuntamos recibo de pago adicional teniendo en cuenta que desde el comienzo se hizo el pago de las reivindicaciones adicionales.

En consecuencia a lo expuesto en la respuesta a las objeciones que estoy adjuntando muy comedidamente solicito a ese Despacho se tengan en cuenta los argumentos presentados dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Política de Colombia, y se prosiga con el trámite a la mayor brevedad posible.

Ruego sea atendida mi solicitud.

Atentamente,



RUBIELA ARIAS DE FAJARDO
T.P. 25.704 C.S.J.
C.C. 38.984.230 de Cali

“RESPUESTA OBJECIONES REALIZADAS**1. A la Reivindicacion 1**

Atendiendo a sus observaciones hemos procedido a redactar nuevamente la Reivindicacion 1 la cual quedara asi:

Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados con carga viral reducida, caracterizado porque comprende los pasos de:

- a. fraccionamiento de material de partida en un sistema de dos fases acuosas mediante la adición de un polímero hidrofílico de óxido de etileno y al menos una sal compuesta por un catión proveniente de los grupos I y II;
- b. adición de fenol al sistema de dos fases acuosas como primer paso de inactivación viral;
- c. separación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases acuosas;
- d. purificación de los productos de la fase superior del sistema mediante precipitación con un ácido graso de 6-9 carbonos;
- e. purificación de la fase inferior de los productos del sistema mediante termocoagulación;
- f. remoción del precipitado de proteínas desnaturalizadas formado durante los pasos de purificación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases;
- ii. aumento de la pureza de los productos obtenidos a partir de la fase superior e inferior mediante cromatografía;
- iii. nanofiltración de los productos obtenidos en el paso anterior para remover partículas virales;
- i. formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos.

2. A la Reivindicacion 2

Ese despacho indica que la reivindicación 2 no es clara porque la expresión “Productos proteicos hemoderivados” es imprecisa por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Sin embargo, consideramos que la afirmación es incorrecta, puesto que la invención abarca el uso de la metodología para productos proteicos hemoderivados, entiéndase proteínas derivadas de la sangre. Existen otros productos proteicos pero esta invención se refiere a productos proteicos derivados de la sangre y la descripción del concepto inventivo permite decir que este método es útil para producir productos proteicos derivados de la sangre, no son todas las proteínas, son SOLO las derivadas de la sangre. Por otra parte la reivindicación está también limitada por el estado

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

de la técnica anterior (ETA) sin embargo no cita de manera alguna literatura que le reste novedad o altura inventiva a estas aseveraciones del alcance de la reivindicación 2.

Cabe destacar que ese Despacho debe tener en cuenta que esta invención es sobre un proceso, se describen los pasos de ese proceso.

3. A la Reivindicación 3:

Ese Despacho indica que la reivindicación 3 no es clara porque la expresión "peso molecular entre 1000-6000 Da", es imprecisa y permite un sinnúmero de polímeros que no se encuentran sustentados. Se sugiere sustituirlo por un rango concreto.

Al respecto, los sistemas de dos fases acuosas (SDFA) PEG-fosfato de potasio forman dos fases acuosas con PEG entre 1000-6000 Da, por lo que se pueden utilizar en la presente metodología. El uso de los rangos es ampliamente aceptado en esta clase de procesos en todas las oficinas de patentes del mundo debido a que efectivamente en cualquiera de esos rangos se puede llevar a cabo el invento. Este Despacho no cita el estado de la técnica anterior que obligue a limitar el rango, el cual está sustentado en la descripción y científicamente. No obstante, dentro de las reivindicaciones se menciona la condición preferida donde se obtiene los mejores resultados de separación.

4. De manera similar al punto anterior, se afirma que la reivindicación 7 no se encuentra sustentada porque no se describen métodos en donde todas dichas sales hayan sido probadas. Los Sistemas de Dos Fases Acuosas (SDFA PEG-sal) se pueden formar combinando el PEG con las sales mencionadas en la reivindicación 7 en la partición de compuestos a partir de mezclas complejas. Dentro de la solicitud de patente se menciona el fosfato de potasio como condición preferida. A nuestro criterio la reivindicación 7 está redactada conforme las reglas usuales en redacción de solicitudes de patente y los usos generalizados en todas las legislaciones de procedimientos de patente del mundo. El alcance de la reivindicación está precisamente dado por su propia redacción y sustentada en la descripción. El alcance de la invención está determinado por sus reivindicaciones. Según Fernández, Otero y Botana en su Manual de Propiedad Industrial (Madrid 2009) las reivindicaciones son las que definen el objeto para el que se solicita la patente y se fundan en la descripción. La descripción no necesariamente implica los ejemplos. Tan es así que los ejemplos son opcionales. No existe ninguna legislación de patentes en el mundo que obligue al solicitante a dar ejemplos.

Véase lo que dice el Manual Andino ya citado:

“

4.6.11 Soporte en la descripción

Las reivindicaciones tienen que estar sustentadas en la descripción (Art. 30 D 486). Esto significa que el objeto de cada reivindicación tiene que tener su fundamento en la descripción y que su alcance no debe exceder más allá de lo justificado por el contenido de la descripción y los dibujos.”¹¹

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

- Es claro que las reivindicaciones se sustentan en la descripción y los dibujos, no en los ejemplos. Los ejemplos son mejores maneras de llevar a cabo la invención, pero si el solicitante en la descripción sustenta la reivindicación y no hay ETA que le quite novedad entonces la objeción presentada quedaría sin fundamento. En patentes hablamos de conceptos inventivos, el solicitante no tiene obligación de mostrar TODAS las maneras de llevar a cabo la invención.

Los ejemplos se introducen en la redacción de la solicitud para sustentar de alguna manera lo dicho por el alcance de la reivindicación. El contenido de la reivindicación se refiere al invento enmarcando claramente lo novedoso del procedimiento ajustado al estado de la técnica anterior. Ninguna legislación en el mundo obliga al solicitante a mostrar los ejemplos, éstos se incluyen como una manera de mostrar la mejor manera de llevar cabo la invención.

Si la redacción de las reivindicaciones no hubiera sido clara el examinador de la Oficina Española de Patentes, quien hizo la búsqueda preliminar y emitió una opinión escrita, hubiera señalado eso como un impedimento para la elaboración de dicha opinión escrita.

5. A la Reivindicación 11, con el fin de atender a la objeción presentada por su Despacho a esta Reivindicación, se ha redactado la misma nuevamente quedando de la siguiente manera:

"El método según las reivindicaciones de las 8 a la 10 caracterizado porque el fosfato de potasio monobásico o dibásico se emplean en la proporción necesaria para obtener el PH requerido para la separación".

6. En cuanto a la reivindicación 20 no se comprende la observación presentada, si se tiene en cuenta que en ningún momento se usan los términos allí indicados como se puede observar a continuación:

"20. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases acuosas se realiza mediante una combinación de procesos seleccionada del grupo que consiste de reposo y separación, reposo y filtración, reposo y decantación, o centrifugación."

7. Así mismo se indica que la reivindicación 28 no se encuentra sustentada porque no existe sustento en el capítulo descriptivo de todas las modalidades de purificación que se encuentran reclamadas. Si bien dentro de la descripción de la solicitud de patente sólo se incluye la descripción de la cromatografía de intercambio iónico, en la descripción se sustenta que los anticuerpos también se purifican mediante cromatografía de afinidad y de intercambio hidrofóbico. Las modalidades de purificación son esas tres ¡no se podría especificar más! Hay que recordar que es un método. Sin embargo, la forma preferida para llevar a cabo este paso (intercambio iónico) se indica en la solicitud de patente, lo que no impide que la metodología pueda ser combinada con cromatografía de afinidad o de intercambio hidrofóbico.

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

"28. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa final de la purificación de los productos obtenidos en la fase superior del sistema acuoso de dos fases, se emplea un paso cromatográfico, seleccionado a partir del grupo que consiste de cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad y cromatografía de intercambio hidrofóbico"

8. Determinación del Estado de la Técnica:

Con respecto a la determinación del Estado de la Técnica, les rogamos tener en cuenta lo siguiente:

Sobre lo descrito por el revisor acerca de los documentos D1-D5:

- Contrario a lo indicado por el revisor, el documento D1 se refiere a la extracción en SDFA PEG-fosfato de proteínas terapéuticas, en particular de anticuerpos monoclonales, a partir de mezclas complejas. Como mezcla compleja el documento se refiere específicamente a medios de cultivo de células de mamífero o bacterias para la producción de anticuerpos monoclonales. Es decir, el documento D1 no se refiere a productos hemoderivados, y no plantea la recuperación simultánea de proteínas de la sangre como si lo hace la solicitud de patente bajo estudio. Además, el método no incluye pasos de inactivación viral ni la formulación de los productos finales obtenidos.
- Con referencia a lo mencionado por el revisor sobre el documento D5: "*El documento D5 enseña una metodología para el fraccionamiento de plasma que incluye la adición de NaCl y fenol (Abstract).*", es importante aclarar que el fraccionamiento de plasma en dicha metodología se basa en la precipitación con ácido caprílico de plasma equino hiperinmune para la obtención de antivenenos. La adición de NaCl y fenol se realiza como paso final de formulación de los antivenenos. El NaCl se añade para aportar fuerza iónica a las proteínas del fármaco, y por ende asegurar su estabilidad, y el fenol es un agente bacteriostático que previene la contaminación por bacterias del producto una vez almacenado. Ninguno de los dos compuestos se utiliza con la finalidad de aumentar la pureza del producto, además de que su adición es una práctica común en la industria farmacéutica de antivenenos.

Examen de patentabilidad

Nivel inventivo frente a documento D1 y D5:

Con respecto a la comparación de la solicitud de patente bajo estudio y los documentos D1 y D5 (cuadro incorporado abajo como guía), se presentan los siguientes comentarios:

Características esenciales	D1	D5
Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados:	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Abstract):	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Abstract):
a. fraccionamiento del material de partida	a. fraccionamiento del material de partida con PEG de 1450 – 6000 Da y fosfato monobásico de sodio	a. Fraccionamiento del material de partida y adición sal(Abstract):
b. Adición de fenol	No menciona	b. adición fenol (Abstract):
c. separación de las fases	c. separación de las fases	c. Separación de fases (Abstract):
d. purificación de los productos y precipitación con un ácido graso	d. Purificación de los productos	d. Purificación de la Ig y adición de ácido caprílico. (Abstract):
e. Purificación de la fase interior de los productos del sistema mediante termocoagulación	e. Purificación por control de productos	e. Purificación
f. remoción del precipitado	F. eliminación de precipitado	f. eliminación precipitado (Abstract):
Separación	Separación	No menciona
Nanofiltración	Nanofiltración	
formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos	formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos	

1. “Método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados”
 - 1.1. El documento D1 no presenta un método para la recuperación de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados como sí lo hace la solicitud de patente. En su lugar, el documento D1 presenta una metodología para la recuperación específicamente de anticuerpos monoclonales a partir del fraccionamiento de medios de cultivo de células animales o bacterianas en SDFA. No se incluyen las condiciones para hacer un producto inyectable como tal, ni la posibilidad de recuperar simultáneamente más de un producto proteico, como si lo presenta la solicitud de patente.
 - 1.2. Si bien el documento D5 presenta una metodología para recuperar proteínas hemoderivadas. Este método incluye solamente la recuperación de anticuerpos anti-veneno a partir de plasma equino. El método no incorpora la posibilidad técnica de recuperar otras proteínas de valor terapéutico como la albúmina, como si lo hace el método de la solicitud de patente. Una de las diferencias más notables entre ambas metodologías es el fraccionamiento del plasma en SDFA polímero-sal que se incluye en la solicitud de patente, y que le confiere la ventaja de poder recuperar mayor cantidad de productos.
2. “Fraccionamiento del material de partida”
 - 2.1. En cualquier metodología que incluya la purificación de uno o varios compuestos de interés a partir de una mezcla compleja, se requiere establecer el paso de

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

fraccionamiento del material de partida. Este paso es común e indispensable para cualquier metodología relacionada con el campo de las bioseparaciones.

- 2.2. El documento D1 involucra el fraccionamiento del material de partida en un SDFA PEG-fosfato de manera similar a la solicitud de patente, sin embargo el material de partida y las condiciones de formación de los SDFA son diferentes, y el documento D1 no establece pasos posteriores de purificación, formulación y estabilización de la proteína, así como no establece la habilidad del método para recuperar otras proteínas de interés de manera simultánea.
3. "Adición de fenol"
 - 3.1. Como ya se mencionó, la adición de fenol en el documento D5 se emplea como agente bacteriostático. En la solicitud de patente se adicionó como agente antiviral. Por lo que su uso posee una finalidad distinta. Además, en la metodología del documento D5 el fenol se adicionó para formular el producto en la etapa final, una vez concluida la purificación de los anticuerpos. En la solicitud de patente, el fenol se adicionó en la etapa primaria de fraccionamiento de plasma en SDFA, es decir, durante una etapa que ni siquiera es mencionada en el documento 5.
4. "Separación de las fases"
 - 4.1. Al emplear sistemas de dos fases acuosas (SDFA) en el fraccionamiento de proteínas, se forman dos fases acuosas y en algunos casos, precipitados. Las proteínas tienen mayor afinidad por alguna de las dos fases, y particionan ya sea hacia la fase superior, a la inferior o bien precipitan. Para poder separar selectivamente las proteínas particionadas, se separan las fases. Por lo tanto, este paso no está incluido en el documento D5, pues no incorpora en ninguna etapa el fraccionamiento del material de partida en SDFAs.
5. Purificación de los productos y adición de un ácido graso
 - 5.1. El documento D1 describe específicamente las condiciones para recuperar anticuerpos en SDFA, pero no incluye la purificación posterior de los anticuerpos recuperados del SDFA como una realización particular, y por ende no incorpora la adición de ácido caprílico o algún otro ácido graso como agente de purificación. Por su parte, el documento D5 se basa en la purificación directa de proteínas del plasma de caballo con ácido caprílico, es decir, no le antecede el fraccionamiento primario de proteínas en SDFA. Por lo tanto, ambos métodos son menos eficientes, pues no plantean la posibilidad de recuperar más de una proteína terapéutica. Cabe aclarar que la precipitación con ácido caprílico desnaturaliza irreversiblemente proteínas contaminantes de los anticuerpos, como la albúmina, impidiendo su recuperación. Por lo tanto, la introducción de un SDFA que permite la recuperación simultánea de anticuerpos en la fase superior del sistema, y de albúmina en la fase inferior, plantea una ventaja del método presentado en la solicitud de patente.
6. *Purificación de la fase inferior de los productos del sistema mediante termocoagulación*

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

- 6.1. Debido a que el documento D1 no recupera albúmina u otra proteína de interés en la fase inferior del SDFA (sólo menciona cómo purificar anticuerpos monoclonales en pasos secuenciales de fraccionamiento en SDFA), no incluye purificación de proteínas presentes en la fase inferior.
 - 6.2. En el caso del documento D5, como ya se mencionó la metodología propuesta no incluye particionamiento de proteínas en SDFA, por lo que no incorpora separación de fases, y por ende, es imposible purificar productos de la fase inferior.
7. *Remoción del precipitado*
- 7.1. Al igual que otras metodologías de separación de biomoléculas basadas en separaciones sólido-líquido, las metodologías analizadas comparten la remoción de precipitados o sólidos como mecanismos de separar fracciones proteicas sometidas a procesos de purificación. Sin embargo, las metodologías incorporan estas etapas en puntos diferentes, ya que son metodologías con secuencias de pasos diferentes.
8. *Nanofiltración*
- 8.1. Es un paso ampliamente descrito para remoción de carga viral. Por lo general se incluye en la producción de biofármacos con potencial de transmisión de virus. No obstante, el documento D1 no lo incluye en las reivindicaciones, y el documento D5 tampoco lo menciona.
9. *Formulación, estabilización y esterilización*
- Esta etapa es esencial y requerida en la elaboración de biofármacos de uso parenteral. En el caso del documento D1 no se incluye en las reivindicaciones, y el documento D5 lo menciona en materiales y métodos (adición de NaCl, fenol, ajuste de pH y esterilización por 0.22 µm).

Con respecto a las observaciones adicionales realizadas por el revisor sobre los documentos D1 y D5:

- Cabe recalcar que la diferencia más notoria entre la solicitud de patente y el documento D1 (además de que el D1 no menciona la adición de fenol) es que ambas invenciones contemplan materiales de partida diferentes, y que el método D1 no incorpora la recuperación simultánea de más de una proteína con calidad de producto inyectable.
- Tal como lo menciona el revisor, la adición de fenol en la solicitud de patente se realizó con el fin de reducir la carga viral de los productos. No obstante, el revisor menciona que dicho paso fue descrito en el documento D5. Lo anterior es falso, puesto que la adición de fenol en el documento D5 se llevó a cabo para introducir un agente bacteriostático, es decir antibacteriano, no antiviral. Además, la mayor diferencia entre la solicitud de patente y el documento D5 es que la solicitud de patente presenta un método que incorpora un paso primario de recuperación de proteínas en SDFA en presencia de fenol como agente antiviral, que permite la recuperación simultánea de albúmina y anticuerpos al separarse en dos fases diferentes del SDFA, y que es seguida

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

de la posterior purificación de cada uno de los productos. Por su parte, el documento D5 plantea purificar los anticuerpos del plasma directamente como único producto.

En conclusión, consideramos que la metodología descrita en la solicitud de patente no resulta obvia de la lectura simultánea de los documentos D1 y D5.

Nivel inventivo frente a documento D2 y D5:

Con respecto a la comparación de la solicitud de patente bajo estudio y los documentos D2 y D5 (cuadro incorporado abajo como guía), se presentan los siguientes comentarios relacionados con el documento D2, ya que el documento D5 se comentó con anterioridad:

Características esenciales	D2	D5
Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Abstract)	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Abstract)
a. fraccionamiento del material de partida	a. fraccionamiento del material de partida con PEG (Párr. [0019])	a. Fraccionamiento del material de partida y adición sal
b. Adición de fenol	No menciona	b. adición fenol
c. separación de las fases	c. separación de las fases	c. Separación de fases
d. purificación de los productos y precipitación con un ácido graso	d. purificación de los productos y precipitación con ácido caprílico	d. Purificación de la Ig y adición de ácido caprílico
e. Purificación de la fase interior de los productos del sistema mediante termocoagulación	e. Purificación productos (Párr. [0047])	e. Purificación
f. remoción del precipitado	F. eliminación de precipitado	f. eliminación precipitado
Separación	Separación	No menciona
Nanofiltración	Nanofiltración (Párr. [0047])	
formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos	formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos	

1. "Método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados"
 - 1.1. Cabe aclarar que el documento D2 presenta únicamente un método para la producción de formulaciones inyectables de anticuerpos. Es decir, no incorpora pasos para recuperar otras proteínas como la albúmina, como si lo contempla la solicitud de patente.
2. "Fraccionamiento del material de partida"
 - 2.1. En cualquier metodología que incluya la purificación de uno o varios compuestos de interés a partir de una mezcla compleja, se requiere establecer el paso de fraccionamiento del material de partida, es común para cualquier metodología relacionada con el campo de las bioseparaciones.

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

- 2.2. El documento D2 parte del fraccionamiento con ácido caprílico de una solución rica en anticuerpos (no con PEG). El PEG se emplea en una etapa posterior como agente precipitante de virus. La diferencia más importante entre el documento D2 y la solicitud de patente corresponde a que la metodología de D2 no incluye el fraccionamiento de proteínas hemoderivadas en SDFA. Por lo tanto, no plantea la posibilidad de recuperar más de una proteína con valor terapéutico. La precipitación con ácido caprílico desnaturaliza irreversiblemente proteínas contaminantes de los anticuerpos, como la albúmina, impidiendo su recuperación. Por lo tanto, la introducción de un SDFA que permite la recuperación simultánea de anticuerpos en la fase superior del sistema, y de albúmina en la fase inferior, plantea una ventaja adicional del método presentado en la solicitud de patente.
3. "Separación de las fases"
 - 3.1. Este paso no se incluye en el documento D2 pues no incorpora el fraccionamiento del material de partida en SDFAs.
4. *Purificación de la fase inferior de los productos del sistema mediante termocoagulación*
 - 4.1. Debido a que el documento D2 no recupera albúmina u otra proteína de interés en la fase inferior del SDFA (sólo menciona cómo purificar anticuerpos), no incluye purificación de proteínas presentes en la fase inferior.
5. *Remoción del precipitado*
 - 5.1. Al igual que otras metodologías de separación de biomoléculas basadas en separaciones sólido-líquido, las metodologías analizadas comparten la remoción de precipitados o sólidos como mecanismos de separar fracciones proteicas sometidas a procesos de purificación. Sin embargo, las metodologías incorporan estas etapas en puntos diferentes, ya que son metodologías con secuencias de pasos diferentes.
6. *Nanofiltración*
 - 6.1. Es un paso ampliamente descrito para remoción de carga viral. Por lo general se incluye en la producción de biofármacos con potencial de transmisión de virus.
7. *Formulación, estabilización y esterilización*

Esta etapa es esencial y requerida en la elaboración de biofármacos de uso parenteral.

En conclusión, consideramos que la metodología descrita en la solicitud de patente no resulta obvia de la lectura simultánea de los documentos D2 y D5.

Nivel inventivo frente a documento D3 y D5:

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

Con respecto a la comparación de la solicitud de patente bajo estudio y los documentos D3 y D5 (cuadro incorporado abajo como guía), se presentan los siguientes comentarios relacionados con el documento D3, ya que el documento D5 se comentó con anterioridad:

Características esenciales	D3	D5
Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados:	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Ej.9).	Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados (Abstract):
a. fraccionamiento del material de partida	a. fraccionamiento del material de partida con un estabilizador albumina (Ej.9).	a. Fraccionamiento del material de partida y adición sal
b. Adición de fenol	b) adición de alcoholes alifáticos (Ej.9).	b. adición fenol
c. separación de las fases	c. separación de las fases (Ej.9)	c. Separación de fases
d. purificación de los productos y precipitación con un ácido graso	d. purificación de los productos y precipitación con ácido caprílico (Ej.1-9).	d. Purificación de la Ig y adición de ácido caprílico.
e. Purificación de la fase interior de los productos del sistema mediante termocoagulación	e. Purificación productos (Ej.1-9).	e. Purificación
f. remoción del precipitado	F. eliminación de precipitado (Ej.1-9).	f. eliminación precipitado
Separación	Separación	No menciona
Nanofiltración	Nanofiltración	
formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos	formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos (Ej. 1)	

1. "Método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados"
 - 1.1. El documento D3 presenta una metodología dirigida para la recuperación solamente de albúmina, no incluye la recuperación de otras proteínas de interés terapéutico.
2. "Fraccionamiento del material de partida"
 - 2.1. En cualquier metodología que incluya la purificación de uno o varios compuestos de interés a partir de una mezcla compleja, se requiere establecer el paso de fraccionamiento del material de partida, es común para cualquier metodología relacionada con el campo de las bioseparaciones.
 - 2.2. El documento D3 plantea la recuperación de albúmina mediante termocoagulación o termotratamiento directo del material de partida. El aumento de temperatura desnaturaliza otras proteínas de la mezcla, sin desnaturalizar a la albúmina, que se recupera con mayor pureza. La diferencia más notable entre la solicitud de patente y el documento D3 es que el documento D3 no incorpora un paso previo de fraccionamiento del material de partida en un SDFA, por lo que no permite la recuperación de anticuerpos u otras proteínas de interés terapéutico.

arias fajardo abogados Ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

3. "Adición de fenol"

3.1. La adición de fenol en la solicitud de patente no comparte ninguna similitud con la adición de alcoholes alifáticos del documento D3.

4. "Separación de las fases"

4.1. Este paso no se incluye en el documento D3 pues no incorpora el fraccionamiento del material de partida en SDFAs.

5. Purificación de los productos y adición de un ácido graso

5.1. El documento D3 emplea caprilato de sodio (i.e. una sal) como agente estabilizante de la albúmina durante el termotratamiento. En este paso la solicitud de patente plantea la purificación de los anticuerpos obtenidos en la fase superior del SDFA mediante precipitación con ácido caprílico (i.e. un ácido), por lo que se refiere a pasos diferentes. Además, el documento D3 no plantea la recuperación de anticuerpos.

6. Purificación de la fase inferior de los productos del sistema mediante termocoagulación

6.1. La termocoagulación empleada en la solicitud de patente parte de una fracción rica en albúmina que se diferencia a D3 en que:

6.1.1. La fracción se obtiene de la fase inferior rica en fosfatos proveniente de SDFA PEG-fosfato. La albúmina se recupera en forma soluble (no precipitada), y contiene otras proteínas contaminantes que no necesariamente son las que contenía la fracción de albúmina en D3. Por lo que la fracción proteica que se termocoagula es diferente a la empleada en la termocoagulación en D3.

6.1.2. La fracción de albúmina de la fase inferior tiene una concentración muy baja de PEG, pues luego de la separación de dos fases acuosas, la fase superior rica en PEG es separada de la albúmina

6.1.3. La fracción de albúmina de la fase inferior es rica en sales de fosfato y cloruro de sodio, por lo que antes de la termocoagulación se diafiltra.

6.1.4. La albúmina no se precipita en ningún momento durante el proceso de purificación en la solicitud de patente. En D3 se precipita antes de la termocoagulación mediante precipitación isoeléctrica y después de la termocoagulación mediante fraccionamiento etanólico en frío. Esta diferencia permite recuperar simultáneamente inmunoglobulinas y albúmina, pues la primera se recupera en forma precipitada y la segunda en forma líquida.

7. Remoción del precipitado

7.1. Al igual que otras metodologías de separación de biomoléculas basadas en separaciones sólido-líquido, las metodologías analizadas comparten la remoción de precipitados o sólidos como mecanismos de separar fracciones proteicas sometidas a procesos de purificación. Sin embargo, las metodologías incorporan estas etapas en puntos diferentes, ya que son metodologías con secuencias de pasos diferentes.

8. Nanofiltración

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

8.1. Es un paso ampliamente descrito para remoción de carga viral. Por lo general se incluye en la producción de biofármacos con potencial de transmisión de virus. No obstante, el documento D3 no lo incluye en las reivindicaciones.

9. *Formulación, estabilización y esterilización*

Esta etapa es esencial y requerida en la elaboración de biofármacos de uso parenteral.

En conclusión, consideramos que la metodología descrita en la solicitud de patente no resulta obvia de la lectura simultánea de los documentos D3 y D5.

Nivel inventivo frente a documento D4 y D5:

Con respecto a la comparación de la solicitud de patente bajo estudio y los documentos D4 y D5, se presentan los siguientes comentarios relacionados con el documento D4, ya que el documento D5 se comentó con anterioridad:

1. Debido a que el documento D4 es un artículo indexado tipo *Review*, tal como lo menciona el revisor, este documento presenta una recopilación de diversas metodologías establecidas para la recuperación de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados. Por lo tanto, en este artículo no se realizó el análisis sobre alguna metodología en particular.
2. Las metodologías exhaustivamente recopiladas en el documento D4 no incluyen el fraccionamiento del plasma en SDFA. Por eso, contrario a lo indicado por el revisor, este documento constituye una prueba de la novedad y nivel inventivo del método descrito en la solicitud de patente.

En conclusión, consideramos que la metodología descrita en la solicitud de patente no resulta obvia de la lectura simultánea de los documentos D4 y D5.

Finalmente adjuntamos una lista de resultados encontrados de patentes concedidas mundialmente que contienen los términos recusados por el examinador colombiano. Esto comprueba que los examinadores no han considerado dichos términos imprecisos."

Con fundamento en lo anterior muy comedidamente solicito a ese Despacho se conceda la patente solicitada teniendo en cuenta el Nivel inventivo y los grandes beneficios que este método traería para la Humanidad, en la obtención de productos que son fundamentales en la atención de los pacientes que así lo requieran.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados con carga viral reducida, caracterizado porque comprende los pasos de:
 - a. fraccionamiento de material de partida en un sistema de dos fases acuosas mediante la adición de un polímero hidrofílico de óxido de etileno y al menos una sal compuesta por un catión proveniente de los grupos I y II;
 - b. adición de fenol al sistema de dos fases acuosas como primer paso de inactivación viral;
 - c. separación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases acuosas;
 - d. purificación de los productos de la fase superior del sistema mediante precipitación con un ácido graso de 6-9 carbonos;
 - e. purificación de la fase inferior de los productos del sistema mediante termocoagulación;
 - f. remoción del precipitado de proteínas desnaturalizadas formado durante los pasos de purificación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases;
 - ii. aumento de la pureza de los productos obtenidos a partir de la fase superior e inferior mediante cromatografía;
 - iii. nanofiltración de los productos obtenidos en el paso anterior para remover partículas virales;
 - i. formulación, estabilización y esterilización de los productos obtenidos.
2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida se selecciona a partir del grupo que consiste de plasma sanguíneo, suero sanguíneo, una fracción obtenida por el método de Cohn u otro material cualquiera que contenga productos proteicos hemoderivados.
3. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero que se utiliza en el fraccionamiento del material de partida es polietilenglicol con peso molecular entre 1000-6000 Da.

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

4. El método según la reivindicación 3, caracterizado porque el polímero es polietilenglicol con un peso molecular de 3350 Da.
5. El método según las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque el polietilenglicol se emplea a una concentración entre el 6 y el 15% p/v.
6. El método según la reivindicación 5, caracterizado porque el polietilenglicol se emplea entre el 6 y el 9% p/v.
7. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal que se utiliza en el fraccionamiento es seleccionada del grupo que consiste de fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, sulfato de amonio y citrato de sodio.
8. El método según la reivindicación 7, caracterizado porque la sal es fosfato de potasio monobásico y dibásico.
9. El método según la reivindicación 8, caracterizada porque el fosfato de potasio monobásico y dibásico se emplean a una concentración entre el 10 y el 20% p/v.
10. El método según la reivindicación 9, caracterizado porque el fosfato de potasio monobásico y dibásico se emplean entre el 15 y el 20% p/v.
11. El método según las reivindicaciones de la 8 a la 10, caracterizado porque el fosfato de potasio monobásico o dibásico se emplean en la proporción necesaria para obtener el pH requerido para la separación.
12. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque se adiciona una sal que influye en la partición de los solutos pero no en la formación de las dos fases.
13. El método según la reivindicación 12 caracterizado porque la sal es cloruro de sodio.
14. El método según la reivindicación 13, caracterizado porque el cloruro de sodio se emplea a una concentración entre el 5 y el 20% p/v.
15. El método según la reivindicación 14, caracterizado porque el cloruro de sodio se emplea a una concentración entre el 12 y el 15% p/v.
16. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de fraccionamiento se realiza a un pH entre 5.5 y 7.5.
17. El método según la reivindicación 16, caracterizado porque la etapa de fraccionamiento se realiza a un pH de 6.

arias fajardo abogados ltda.

LICENCIAS Y REGISTROS SANITARIOS, MARCAS

18. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la primera inactivación viral se emplea fenol entre el 0.05 y 0.3% v/v.
19. El método según la reivindicación 18, caracterizado porque se emplea fenol al 0.25% v/v.
20. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación de las fases superior e inferior del sistema de dos fases acuosas se realiza mediante una combinación de procesos seleccionada del grupo que consiste de reposo y separación, reposo y filtración, reposo y decantación, o centrifugación.
21. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la purificación de los productos contenidos en la fase superior del sistema de dos fases acuosas se realiza mediante precipitación con ácido octanoico.
22. El método según la reivindicación 21, caracterizado porque el ácido octanoico se emplea a una concentración de entre el 1 y el 6% v/v.
23. El método según la reivindicación 22, caracterizado porque el ácido octanoico se emplea a una concentración entre el 1.5 y el 2% v/v.
24. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la termocoagulación se lleva a cabo a una temperatura entre 60 y 70°C.
25. El método según la reivindicación 24, caracterizado porque la termocoagulación se lleva a cabo a 65 °C.
26. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la termocoagulación selectiva de la fase inferior de las fases se lleva a cabo en presencia de caprilato de sodio y etanol.
27. El método según la reivindicación 26, caracterizado porque se emplea una mezcla de caprilato de sodio al 0.012 M y etanol al 9% v/v.
28. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa final de la purificación de los productos obtenidos en la fase superior del sistema acuoso de dos fases, se emplea un paso cromatográfico, seleccionado a partir del grupo que consiste de cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad y cromatografía de intercambio hidrofóbico.
29. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa final de la purificación de los productos obtenidos en la fase inferior del sistema acuoso de dos fases, se emplea cromatografía de intercambio iónico.
30. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de nanofiltración se realiza a través de un filtro con exclusión para 20 nm.

arias fajardo abogados ltda.

- 5
31. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterilización de los productos se realiza a través de una membrana con exclusión para 0.22 μm .
 32. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la formulación las inmunoglobulinas se liofilizan o se mantienen líquidas.
 33. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque luego del envase la albumina se pasteuriza durante 10 horas a 60° C como paso de inactivación viral.
 34. Productos obtenidos mediante el método de las reivindicaciones de la 1 a la 33.
 35. Producto según la reivindicación 34, caracterizado porque es una formulación de inmunoglobulinas inyectable con la carga viral reducida.
 36. Producto según la reivindicación 34, caracterizado porque es una formulación de albúmina inyectable con la carga viral reducida.

Título	Número de publicación	Fecha de publicación	Inventor(es)	Solicitante(s)	Clasificación Internacional	Clasificación Cooperativa de Patentes	Número de solicitud	Fecha de solicitud	Número(s) de prioridad	REFERENCIAS CITADAS EN EL INFORME DE BÚSQUEDA
A CONDUCTIVE LITHOGRAPHIC POLYMER AND METHOD OF MAKING DEVICES USING SAME	HK1120879 (A1)	2015-09-18	SHIA REBECCA CHEN TSUNG-YU	INTEL CORP [US]	G03F H01L	G03F7/038 G03F7/093 H01L21/76885 H01L21/288 H01L24/19 H01L21/768 H01L21/76843 H01L21/76873 H01L21/76877 H01L21/76882 H01L51/0021 H05K3/02 H05K2201/0329 H05K2203/0514 Y10T428/12014	HK20080112594	20081118	WO2005US30407 20050828 US20040938161 20040909	
CHIRAL LIQUID CRYSTAL POLYMER MARKING	HK1174877 (A1)	2015-09-11	TILLER THOMAS T GREMAUD FRDRIK F CALLEGARI ANDREA A	SICPA HOLDING SA [CH]	B41M B42D	B41M3/14 B41M5/281 B42D25/29 B42D2033/26 Y10T428/24802 Y10T428/24835	HK20130101987	20130215	WO2010EP56873 20100519 US20090267668P 20091208	
AQUEOUS DISPERSIONS OF POLYMER-ENCLOSED PARTICLES, RELATED COATING COMPOSITIONS AND COATED SUBSTRATES	HK1163146 (A1)	2015-09-11	POLK W DAVID WD	PPG IND OHIO INC [US]	C09D	C09D5/4411 C09B67/0013 C09D133/06	HK20120103325	20120403	WO2010US21362 20100119 US20090357670 20090122	
CHROMATOGRAPHY	AR242909 (A1)	1993-06-30		MICHAEL CAIS MOSHE SHIMONI Y T	B01D15/02 B01D15/08 G01N30/02 G01N30/58 G01N30/60 G01N33/543 G01N30/46 B01D15/08 B01D53/08	G01N30/58 B01D15/1892 B01D15/1885 G01N30/461 G01N30/6004 G01N30/6091	AR19830293866	19830811	IL19820066551 19820815	
HYDROPHOBIC INTERACTION CHROMATOGRAPHY METHOD	ES2534562 (T3)	2015-04-24	FALKENSTEIN ROBERTO FUEHRER NICOLE SMIDA MARIA	HOFFMANN LA ROCHE	G01N30/02 C07K14/435	C07K1/20 C07K1/36 C07K2319/21	ES20110721748T	20110517	EP20100188972 20101027 EP20100163273 20100519 WO2011EP57960 20110517	
ANTIBODY PURIFICATION BY CATION EXCHANGE CHROMATOGRAPHY	ES2533266 (T3)	2015-04-08	LEBRETON BENEDICTE ANDREE O'CONNOR DEBORAH ANN SAFTA AURELIA SHARMA MANDAKINI	GENENTECH INC [US]	C07K16/06 C07K1/18 C07K16/22 C07K16/28	C07K16/065 C07K1/18 C07K16/22 C07K16/2887 C07K1/36 C07K2317/24	ES20080844379T	20081029	US20070983825P 20071030 WO2008US81516 20081029	
DEVICE FOR GENERATING MICRO- AND NANOFLOW MOBILE PHASE GRADIENTS FOR HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY	BRPI0817584 (A2)	2015-03-31	CAPPIELLO ACHILLE	DANI INSTR S P A [IT]	G01N30/34 G01N30/10 G01N30/32 G01N30/38	G01N30/32 G01N30/34 G01N30/38 G01N30/10 G01N2030/324	BR2008PI17584	20080908	IT2007VE00072 20071016 WO2008EP1862 20080908	
Removal of high molecular weight aggregates using hydroxyapatite chromatography	ES2530446 (T3)	2015-03-02	SUN SHUJUN GALLO CHRISTOPHER KELLEY BRIAN	WYETH LLC	C07K16/06 B01D15/08 B01D15/26 B01D15/38 B01J20/282 C07K16/22 B01D15/36	B01D15/36 B01D15/3804 B01D15/3847 B01J20/048 B01J20/282 C07K16/065 C07K16/22 B01D15/361 B01D15/3809 C07K1/165 C07K18/18 C07K16/24 C07K18/2851 B01D15/381 B01D15/3804 B01D15/38 G01N30/481 B01D15/3809 B01D15/361 B01D15/3847	ES20100174366T	20041006	US20030514018P 20031027 US20030523335P 20031120	
METHODS FOR REMOVING A CONTAMINANT USING INDIGENOUS PROTEIN DISPLACEMENT ION EXCHANGE MEMBRANE CHROMATOGRAPHY	ES2527943 (T3)	2015-02-02	BROWN ARICK BILL JEROME TULLY TIMOTHY DOWD CHRISTOPHER	GENENTECH INC [US]	C07K1/18 C07K1/34 C07K1/36	C07K1/18 C07K1/34 C07K1/36	ES20080797895T	20080814	WO2008US73179 20080814	
IMPROVED PLANAR CHROMATOGRAPHY	ES2524494 (T3)	2014-12-09	LAVASTRE OLIVIER FOUYER KEVIN	TOTAL RES & TECHNOLOGY FELUY [BE] CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]	G01N30/90 C07D213/20 C07D233/54	C07D233/54 C07D213/20 G01N30/90	ES20120794332T	20121129	EP20110290546 20111129 EP20110290545 20111129 EP20110290547 20111129 EP20110290548 20111129 WO2012EP73997 20121129	
IMPROVED PLANAR CHROMATOGRAPHY	ES2524437 (T3)	2014-12-09	LAVASTRE OLIVIER FOUYER KEVIN	TOTAL RES & TECHNOLOGY FELUY [BE] CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]	C07D233/54 C07D213/20 G01N30/90	C07D233/54 C07D213/20 G01N30/90	ES20120791510T	20121129	EP20110290548 20111129 EP20110290545 20111129 EP20110290546 20111129 EP20110290547 20111129 WO2012EP74001 20121129	
ION EXCHANGE MEMBRANE CHROMATOGRAPHY	MX2014007522 (A)	2014-09-22	BILL JEROME JOSEPH [US] BROWN ARICK MICHAEL DOWD CHRISTOPHER JOHN THAYER BROOKE ELLEN	GENENTECH INC [US]	C07K1/18	C07K1/18 C07K16/065	MX20140007622	20140620	US201181579285P 20111222 WO2012US70373 20121218	
ION EXCHANGE MEMBRANE CHROMATOGRAPHY	AR089362 (A1)	2014-08-20		GENENTECH INC [US]	C07K1/18 G01N30/14	C07K1/18 C07K16/065	AR2012P104862	20121220	US201181579285P 20111222	
PROCEDE DE PREPARATION D'UN CONCENTRE DE FACTEUR VON WILLEBRAND (FVW) PAR VOIE CHROMATOGRAPHIQUE ET CONCENTRE DE FVW SUSCEPTIBLE D'ETRE AINSI OBTENU	ES2483151 (T3)	2014-08-05	MARTEL SERGE POULLE MICHEL CHTOUROU SAMI		A61K38/00 C07K1/18 C07K14/755	C07K14/755 A61K38/00	ES20100186193T	20050720	FR20040008897 20040818	

20

20

Caustic stable chromatography ligands	ES2454019 (T3)	2014-05-29	BIAN NANYING SOICE NEIL SPECTOR SHARI LEVINE KARA	EMD MILLIPORE CORP [US]	C12N15/31 B01D15/38 B01J20/286 B01J20/3274 C07K14/31	B01D15/3809 B01J20/286 B01J20/3244 B01J20/3274 C07K14/31	ES20120171108T	20091223	US20080203664P 20081224
LIQUID CHROMATOGRAPHY DETECTOR AND FLOW CONTROLLER THEREFOR	BRPI0719924 (A2)	2014-03-04	XU ZHI	UNIV MISSOURI [US]	G01N11/04	G01N30/74 G01N30/84 G01N2030/847 G01N2030/8494	BR2007PI19924	20071206	US20080868924P 20061206 WO2007US99640 20071206
LIQUID CHROMATOGRAPHY DETECTOR AND FLOW CONTROLLER THEREFOR	BRPI0720261 (A2)	2014-02-25	XU ZHI ANDERSON JAMES RAKESH BORR M	UNIV MISSOURI [US] GRACE W R & CO [US]	G01N1/00	G01N30/74 G01N30/84 G01N2030/8447 G01N2030/847 G01N2030/8494	BR2007PI19761	20071200	US20080868926P 20061206 WO2007US99641 20071206
Intelligent system and method for automated parking of chromatography columns	ES2444268 (T3)	2014-02-24	PERREault JEREMY CARROLL MARK NOYES AARON	EMD MILLIPORE CORP [US]	B01D15/20 G01N30/58	B01D15/208 G01N30/56 G01N30/6021 B01D15/20 G01N2030/522 B01D15/20 G01N2030/522 B01D15/20 G01N30/6021	ES20090154356T	20060303	US20050098505 20050404
SINGLE UNIT CHROMATOGRAPHY ANTIBODY PURIFICATION	MX2013014615 (A)	2014-02-17	VEENSTRA HENDERIK E [NL] KREMER DIDERIK R ISLAS MARIA PERLASCA DOEVEN MARK K	DSM IP ASSETS BV [NL]	C07K1/36	C07K16/00 C07K1/36 C07K2317/10 C07K2317/14	MX20130014615	20131211	EP20110170239 20110816 WO2012EP60885 20120608
SINGLE UNIT CHROMATOGRAPHY ANTIBODY PURIFICATION	AR085938 (A1)	2014-02-05	PERLASCA ISLAS MARIA [NL] KREMER DIDERIK R [NL] DOEVEN MARK K [NL] VEENSTRA HENDERIK E [NL]	DSM IP ASSETS BV [NL]	C07K1/14 C07K1/18	C07K16/00 C07K1/36 C07K2317/10 C07K2317/14	AR2012P102118	20120614	EP20110170239 20110816
Removal of high molecular weight aggregates using hydroxyapatite chromatography	ES2418830 (T3)	2013-06-16	SUN SHUJUN GALLO CHRISTOPHER KELLEY BRIAN	WYETH LLC [US]	C07K16/06 B01D15/08 B01D15/28 B01D15/38 B01J20/282 C07K16/22 B01D15/36	B01D15/36 B01D15/3804 B01D15/3847 B01J20/048 B01J20/282 C07K16/065 C07K16/22 B01D15/361 B01D15/3809 C07K1/185 C07K16/18 C07K16/24 C07K16/2851 B01D15/361 B01D15/3804 B01D15/38 G01N30/461 B01D15/3809 B01D15/361 B01D15/3847	ES20040794288T	20041006	US20030514018P 20031027 US20030523335P 20031120 WO2004US32863 20041006
SINGLE UNIT ION EXCHANGE CHROMATOGRAPHY ANTIBODY PURIFICATION	AR083611 (A1)	2013-03-06	CORST MARIKE YVONNE [NL] KREMER DIDERIK REINDER [NL]	DSM IP ASSETS BV [NL]	C07K1/18 C12M1/40 G01N33/538 G01N33/568	B01D15/362 B01D15/363 C07K18/00 C07K1/18	AR2011P104019	20111028	EP20100189563 20101101
Integrated on-line two-dimensional method and device for synchronous analytical temperature rising elution fractionation and gel permeation chromatography	ES2395000 (T3)	2013-02-07	YU YOU LU TSO CHUNG C DESLAURIERS PAUL J	CHEVRON PHILLIPS CHEMICAL CO [US]	G01N30/88 B01D15/34 G01N25/14 G01N30/46 G01N33/44	G01N30/463 G01N30/52 G01N30/88 G01N25/147 G01N30/02 G01N30/24 G01N30/30 G01N33/442 G01N2030/008 G01N2030/885 Y10T438/255 G01N30/02 B01D15/34 G01N2030/008 G01N30/44 G01N30/02 B01D15/361 G01N30/02 B01D15/327	ES20080770965T	20060523	US20050684044P 20050524 WO2006US19933 20060523
METHODS OF STERILIZING ELASTOMERIC SEALING ARTICLES	ES2545078 (T3)	2015-09-08	ZHAO XIA	BECTON DICKINSON CO [US]	A61L2/08 A61L2/07 A61L2/20 B68B55/08 C08L23/22 A61L101/38 A61L101/44	A61L2/07 A61L2/08 A61L2/081 A61L2/206 C08L23/22 A61M5/001 A61L2202/24 C08L23/22 C08L25/00	ES20080802165T	20060823	US20050711845P 20050826 WO2006US32930 20060823
Dispositivo vaporizador de un agente de esterilización y procedimiento de vaporización correspondiente	ES2541503 (A1)	2015-07-20	MATACHANA ARAMBURU JUAN ANTONIO [ES] MONCLUS ASCON JAIME [ES] ANTONA ELIAS JOSEP ORIOL [ES]	MATACHANA ANTONIO [ES]	A61L2/20 B01B1/00	B01B1/005 A61L2/208 A61L2202/15	ES20150030647	20150512	ES20150030647 20150512 WO9007366 (A1) EP1647285 (A1) US2004237466 (A1) WO9857873 (A1) US2011203914 (A1)
EXPRESSION OF FATTY ACID DESATURASES IN CORN	ES2541537 (T3)	2015-07-21	URSIN VIRGINIA FROMAN BYRON NAVA A J GONZALES JENNIFER	MONSANTO TECHNOLOGY LLC [US]	A61K31/202 A01H5/10 A23L1/30 C12N9/02 C12N15/82	C12N9/0083 C12N15/8247 C12P7/6427	ES20050738285T	20050415	US20040583135P 20040418 WO2005US12778 20050415

21

21

An emulsifier and a method for its preparation.	ES8801134 (A1)	1988-03-01		NEXUS APS [DK]	A23G9/32 A21D2/16 A21D10/00 A21D13/08 A23G9/44 A23G9/52 A23L1/03 A23L1/035 A23P1/12 B01F17/00 B01F17/34 B01F17/38 B01F17/42 B01F17/54 A23L1/035	A21D2/16 A23L1/035 B01F17/0021	ES19880555570	19880530	DK19850002446 19850531
Manufacture of isethionates.	ES8404321 (A1)	1984-07-16		UNILEVER NV [NL]	C07C309/08 C11D1/12 C11D1/28 C07C143/10 C11D1/12	C07C309/00	ES19830520833	19830315	US19810270318 19810604
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION DETERGENTE QUE CONTIENE UN SUAVIZANTE AMINICO CATIONICO Y UN JABON DE ACIDO GRASO.	ES8195031 (A1)	1981-08-01		COLGATE PALMOLIVE CO [US]	C11D3/00 C11D3/22 C11D10/04 C11D1/14 C11D1/62 C11D1/72 C11D1/22 C11D3/28 C11D3/395	C11D3/001 C11D3/225 C11D10/04 C11D1/143 C11D1/62 C11D1/72	ES19790486754	19791211	US19780968532 19781211 US19790096370 19791121
A METHOD FOR STERILISING A MEDICAL DEVICE HAVING A HYDROPHILIC COATING	ES2539944 (T3)	2015-07-07	MADSEN NIELS JOERGEN	COLOPLAST AS [DK]	A61L29/08 A61L2/08 A61L29/00 A61L29/14 A61L33/00 C08J7/04	A61L29/085 A61L29/14 A61L2/08 A61L2/10 A61L2202/24 Y10T428/1352 A61L29/145 A61M25/002 A61L2/00 B65D85/70 A61L2/08 A61L29/085 A61L29/085 C08L39/06 C08L35/02 C08L33/26 C08L33/06 C08L33/02 C08L31/04 C08L29/10 C08L29/04 A61L29/085 C08L5/00 A61L29/085 C08L1/28 A61L29/085 C08L39/06	ES20090155570T	19991119	DK19980001534 19981120
Container sterilization apparatus and method.	ES8406883 (A1)	1984-11-16		EX CELL O CORP [US]	B65B55/04 A23L3/00 B65B55/10 A61L2/20	B65B55/10	ES19830521442	19830414	US19820368940 19820416
Process and apparatus for sterilisation of ground oil containing fruit seeds such as cocoa bean, pastes of peanuts, nuts or soja and similar products.	ES8306569 (A1)	1983-09-16		LUWA AG [CH]	A23G1/30 A23G1/00 A23G1/02 A23G1/04 A23G1/18 A23G9/30 A23L3/00 A23L3/015 A23L3/16 A23L3/22 A23G1/02 A23G9/30 A23L3/00	A23L3/015 A23G1/02 A23G1/18 A23G9/305	ES19820510615	19820318	EP19810102148 19810321
DISPOSITIVOS PARA LA ESTERILIZACION DE PRODUCTOS A GRANEL OSIMILARES.	ES375017 (A1)	1972-04-01		LODIGE LODIGE [DE] LUCKE [DE]	A23L3/16 A61L2/07 A61L	A23L3/165 A61L2/07	ES19690375017	19691229	DE1967L057595 19671010