

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario P18824PC00	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/ES2020/070263	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 abril 2020 (24.04.2020)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26 abril 2019 (26.04.2019)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP C08B37/10 (2006.01)		
Solicitante LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.		

- El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
- Este INFORME comprende 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.
- Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
 - ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 13 hojas descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (véase Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Instrucción administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2)
 - ☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien contienen una modificación que se extiende mas allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (véase Regla 70.16 b)).
 - ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias, solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3ter del AnexoC de las Instrucciones Administrativas).
- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:
 - ☒ Recuadro I Base de este informe
 - ☐ Recuadro II Prioridad
 - ☐ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
 - ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención
 - ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
 - ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados
 - ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 25 febrero 2021 (25.02.2021)	Fecha de finalización del presente informe 1 julio 2021 (01.07.2021)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado María de los Ángeles García Coca Nº de teléfono: 91 349 34 11

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/ES2020/070263

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
 - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se depositó
 - ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:
 - ☐ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
 - ☒ la descripción: páginas 1-24, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - ☒ las reivindicaciones: números , tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - números *, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
 - números * 1-20 recibidas por esta Administración en fecha 25.02.2021
 - ☒ los dibujos: páginas 1-7, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - ☐ una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☒ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☒ las reivindicaciones, Nos. 1-22
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)

5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
 - ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).

6. ☒ Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 ter y 70.2(f):
 - ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el 28/06/2021
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria.
 - ☐ esta Administración no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.

7. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-20	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	1-20	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-20	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	ES 2161615 A1 (ROVILAB FARMACEUT SA) 01/12/2001,, (ejemplos)	01/12/2001
D02	US 2009105194 A1 (FLENGSRUD RAGNAR et al.) 23/04/2009,, (párrafos [0023]-[0031], ejemplos 1 y 4)	23/04/2009
D03	"Protein Concentration and Diafiltration by Tangential Flow Filtration". MILLIPORE Technical Brief., 01/01/2003, Páginas 1-23 [en línea][recuperado el 20/02/2020]. Recuperado de Internet <URL: http://wolfson.huji.ac.il/purification/PDF/dialysis/MILLIPORE_TFF.pdf >. (ver apartado ¿How is TFF used in protein processing?¿)	01/01/2003
D04	US 5767269 A (HIRSH JACK et al.) 16/06/1998,, (columna 9 líneas 28-52 y ejemplo 1)	16/06/1998
D05	CN 103342761 A (HEBEI CHANGSHAN BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL CO LTD) 09/10/2013,, (apartado "Enoxoparin sodium decolouring and removal of impurities")	09/10/2013
D06	WO 2010111710 A1 (SOLAZYME INC et al.) 30/09/2010,, (ejemplo 2)	30/09/2010
D07	US 2007154492 A1 (MICHON FRANCIS et al.) 05/07/2007,, (ejemplo 1)	05/07/2007

El documento D01 divulga heparinas de bajo peso molecular, con una distribución de peso molecular medio entre 2 y 4 KDa y con un rango de distribución de cadenas oligosacáridicas de entre 2 y 6 KDa. Dentro del procedimiento para la obtención de este tipo de heparinas se realizan varias etapas de purificación mediante filtración y al menos una etapa de liofilización (ver ejemplos).

El documento D02 divulga un procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular donde una vez obtenida la heparina de interés, ésta es purificada mediante ultrafiltración utilizando el principio de flujo tangencial (ver párrafos [0023]-[0031], ejemplos 1 y 4).

El documento D03 divulga distintos métodos para la purificación de moléculas, como la concentración mediante filtración de flujo tangencial (TFF). También se indica que la TFF puede subdividirse en categorías basadas en el tamaño de los componentes a separar, como microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, etc., para lo que el tamaño de la membrana a utilizar puede variar entre 1 KDa a 1000 KDa. La diafiltración es un tipo de TFF que puede ser realizada en combinación con cualquiera de las otras subcategorías en las que se divide la TFF para mejorar la pureza del compuesto a purificar (ver apartado "How is TFF used in protein processing?").

Sigue en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
Continuación 2.

El documento D04 divulga procedimientos de obtención de heparinas de bajo peso molecular, donde una vez obtenida la heparina de interés, ésta es purificada utilizando diferentes métodos. Uno de estos métodos es mediante la ultrafiltración que además de concentrar la heparina, debido a los distintos tamaños de membrana, es útil para eliminar las sales de la solución. En este caso, se realizan varias etapas de dialización y/o ultrafiltración con agua destilada y una etapa de liofilización del concentrado obtenido (ver columna 9 líneas 28-52 y ejemplo 1).

El documento D05 divulga un método para la obtención de enoxaparina sódica (un tipo de heparina de bajo peso molecular) en el que se incluyen dos etapas de ultrafiltración, una etapa de tratamiento con H₂O₂ y una etapa de liofilización del concentrado obtenido.

Novedad (Art. 33 (2) PCT)

Ninguno de los documentos anteriores divulga un procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular con las mismas etapas que las reivindicadas, por lo que se considera que el objeto de la invención, según se recoge en las reivindicaciones 1-20 es nueva en el sentido del art. 33(2) PCT.

Actividad Inventiva (Art. 33 (3) PCT)

Reivindicaciones 1-4, 7, 8, 11 y 14-20

Se considera que el D01 es el documento del estado de la técnica más cercano al objeto de la invención.

La diferencia entre el objeto de la invención y lo divulgado en el documento D01 está en las etapas de purificación de la heparina. En el documento D01 las etapas de filtración se realizan mediante filtración lavando con metanol, y en la presente solicitud la filtración es mediante TFF.

Sin embargo, del documento D02 ya es conocido en el estado de la técnica la utilización de TFF para la concentración y purificación de moléculas como la heparina sin utilizar disolventes alcoholes.

En el documento D02 se describe un procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular, donde una de las etapas es una ultrafiltración utilizando el principio de flujo tangencial (ver párrafos [0023]-[0031], ejemplos 1 y 4). En este documento se utiliza esta técnica para concentrar y desalar, al igual que se indica en la presente solicitud, donde se explica que “la primera etapa de concentración mediante TFF, destinada a incrementar la concentración de enoxaparina hasta un valor entre el 4% y el 10%, así como para reducir la concentración de contaminantes (principalmente sales con un peso molecular < 0,5 KDa y otros pequeños productos resultantes de procedimientos de fabricación previos)” (ver párrafo [0069]) y que “una segunda etapa de concentración mediante TFF, destinada en esta ocasión a alcanzar una concentración de enoxaparina de entre el 10% y el 20% p/v, utilizando igualmente una membrana de celulosa regenerada Millipore® de ≤1 KDa de corte nominal” (ver párrafo [0074]).

Por lo tanto, tanto en la presente solicitud como en el documento D02, se recoge el mismo efecto técnico de la técnica de ultrafiltración de flujo tangencial, que es concentrar y desalar la muestra.

Sigue en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(ii) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Respecto al enriquecimiento de las distintas fracciones de MW del producto, en el ejemplo 1 de la presente solicitud se indica que: “parece que la primera etapa de concentración no afecta negativamente al perfil del producto (no hay pérdida de ninguna fracción en el permeado...)” (ver párrafo [0077]), “en general, hay una cierta reducción y enriquecimiento a lo largo de la diafiltración de fracciones más pequeñas y de fracciones media-altas respectivamente (de acuerdo con el corte de la membrana ≤ 10 kDa)” (ver párrafo [0078]), y en la segunda etapa de concentración “básicamente no hay pérdida de la fracción más alta de MW en el permeado, a lo largo de esta etapa; hay una cierta pérdida de las fracciones de MW más pequeñas y medias en el permeado, la pérdida más alta siempre es relativa a la fracción más pequeña (como en la diafiltración); y la tasa de pérdida de la fracción media aumenta en esta segunda etapa de concentración (como en la diafiltración)” (ver párrafo [0079]).

Estas conclusiones que se indican en la presenta solicitud, tanto en el ejemplo 1 y como en el ejemplo 2, están en consonancia con lo indicado en el párrafo [0017] donde se señala que: “el corte nominal o “nominal molecular weight cutoff” (NMWCO), se define como el peso molecular mínimo de un soluto que se retiene en un 90% por la membrana y se determina evaluando la retención por la membrana de componentes de diferentes pesos moleculares”, es decir, que un 10% de soluto no se retiene.

En relación al enriquecimiento de las distintas fracciones señalar que entra dentro de lo esperado, que entre las moléculas no retenidas por la membrana haya moléculas de mayor tamaño del corte nominal. También entra dentro de lo esperado, que las fracciones de peso molecular más bajo se vayan perdiendo, mientras que las fracciones de peso molecular más alto se vayan enriqueciendo, incluso teniendo en cuenta que un 10% de soluto se pierde en las etapas de filtración. Por lo tanto, hay que señalar, que el enriquecimiento de las distintas fracciones es una consecuencia de la aplicación de la técnica de separación parcial como es la filtración de flujo tangencial (TFF).

En el documento D02, aunque no se indica explícitamente el enriquecimiento de las distintas fracciones, como ya se ha indicado, esto es una consecuencia de la aplicación de la misma técnica de la solicitud.

Teniendo estas consideraciones en cuenta, se considera que un experto en la materia, utilizaría la técnica divulgada en D02 (ultrafiltración utilizando el principio de flujo tangencial) al método de obtención de heparinas recogido D01, puesto que en el documento D02 esta técnica se utiliza con éxito para purificar y concentrar heparinas de pesos moleculares similares a D01 (peso molecular medio ≈ 3 kDa en D02 y entre 2 – 4 kDa en D01).

En consecuencia, las reivindicaciones 1-4, 7, 8, 11 y 14-20 carecen de actividad inventiva en el sentido del art. 33 (3) PCT.

Reivindicaciones 12 y 13

En el estado de la técnica se entiende por heparina cruda un intermedio que posteriormente se purifica para obtener la heparina sódica. Según se recoge en la descripción, la heparina sódica es el punto de partida del procedimiento de la invención (ver párrafo [0066]). Como no se describe ninguna ventaja derivada del uso de la heparina despolimerizada cruda y como se ha comentado anteriormente, el producto de partida es la heparina sódica, no la heparina despolimerizada cruda, el hecho de que se use esta u otra para la obtención de heparina sódica de forma previa al procedimiento reivindicado, no confiere actividad inventiva a la invención.

En consecuencia, las reivindicaciones 12 y 13 carecen de actividad inventiva en el sentido del art. 33 (3) PCT.

Sigue en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(ii) sobre la novedad, la actividad
Continuación 4. inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Reivindicaciones 5, 6, 9 y 10

En cuanto a las reivindicaciones 5, 6, 9 y 10, se considera que la invención consiste en una mera yuxtaposición de etapas de purificación de compuestos ya conocidas en el estado de la técnica que no proporcionan aparentemente ningún efecto técnico sinérgico, sino meramente los efectos técnicos esperables de las características técnicas de cada etapa por separado. Por lo tanto, conociendo de los documentos D04 y D05 que para la purificación y concentración de heparinas de bajo peso molecular ya se están utilizando distintos tipos de filtraciones y tratamientos con H_2O_2 , para un experto en la materia no requeriría un esfuerzo inventivo el añadir etapas como las divulgadas en los documentos D04 y D05 para obtener un método de purificación de heparinas de bajo peso molecular como el reivindicado, donde cada etapa proporciona los efectos técnicos esperables.

Por lo tanto, las reivindicaciones 5, 6, 9 y 10 carecen de actividad inventiva en el sentido del art. 33 (3) PCT.

En conclusión, **el objeto de la invención tal y como se recoge en las reivindicaciones 1-20, carece de actividad inventiva** en el sentido del art. 33(3) PCT.

Aplicación Industrial (Art. 33(4) PCT).

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-20 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Art. 33(4) del PCT.