

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

OLARTE, Carlos R.
Carrera 5 No 34-03, La Merced
Bogota
Colombia

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición
(día/mes/año)

02/09/2021 02/septiembre/2021

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario
PCTP2021-000006

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

Ver el punto 2

Solicitud internacional N°

PCT/IB2021/053817

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año)

05/05/2021

05/mayo/2021

Fecha de prioridad (día/mes/año)

06/05/2020

06/mayo/2020

Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP

CIP: C07K17/14, C07K1/04, C07K14/195, C09K5/00, B82Y5/00 (2021.01)

Solicitante

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ | 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 la Regla 43bis.1.a)i) 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 |

2. **CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN**

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis.b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
INAPI, Libertador Bernardo O'Higgins 194, Piso 17
Santiago, Chile
N° de fax:

Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión

31/08/2021 31/agosto/2021

Funcionario autorizado

SAAVEDRA CARDENAS, Pilar

N° de teléfono: 56-2-28870551

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/IB2021/053817

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - ☐ una traducción de la solicitud original al _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1.b)).
3. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:
 - a. ☐ que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó:
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.
 - b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13ter.1.a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - c. ☐ Presentada con posterioridad a la fecha de presentación a los fines de la búsqueda internacional exclusivamente:
 - ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1.a)).
 - ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1.b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).
4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°
PCT/IB2021/053817

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	<u>1 a 10</u>	SÍ
	Reivindicaciones	<u>Ninguna</u>	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	<u>Ninguna</u>	SÍ
	Reivindicaciones	<u>1 a 10</u>	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	<u>1 a 10</u>	SÍ
	Reivindicaciones	<u>Ninguna</u>	NO

2. Citas y explicaciones

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 US7700718B2 (National Institute Of Advanced Industrial Science and Technology), 20.04.2010

D2 Zucca, P. et al. Inorganic Materials as Supports for Covalent Enzyme Immobilization: Methods and Mechanisms. 09.09.2014.

ANÁLISIS DE NOVEDAD.

Las reivindicaciones 1 a 10 tienen novedad y, por lo tanto, cumplen con el Art. 33.(2) PCT.

Se considera D1 el documento más cercano del estado de la técnica. D1 divulga un nuevo material que promueve la nucleación de hielo o la congelación del agua; que comprende un soporte en el cual se inmovilizan proteínas que promueven el crecimiento de cristales de hielo y un método para promover la congelación del agua o de una sustancia hidratada. Las proteínas mencionadas anteriormente se refieren a proteínas de nucleación de hielo (INP), derivadas de pescado, hongos, bacterias (*Pseudomonas syringae*), insectos o plantas.

D1 menciona que, las proteínas o polipéptidos se pueden inmovilizar sobre un soporte de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la inmovilización de proteínas sobre un soporte, como por ejemplo ([0076]) activando el soporte mediante el uso de un compuesto que tiene 2 o más grupos funcionales, tales como glutaraldehído; y un método que implica inmovilizar los polipéptidos en la superficie de un vehículo mediante un agente de acoplamiento de silano que tiene un grupo epoxi. D1 menciona que los materiales para utilizar como soporte incluyen materiales conductores, carbono, silicio (óxido de silicio), materiales inorgánicos como vidrio o alúmina, y materiales orgánicos. Asimismo, la forma del soporte no está limitada, es decir, un portador puede estar en forma de recipiente, sustrato, portador poroso o perlas, y desde nanopartículas a macropartículas.

Sin embargo D1 no menciona el uso de un agente enlazante del tipo "amino organosilano" unido a un agente entrecruzante.

Por lo tanto, la presente solicitud es novedosa en vista del documento D1.

Se considera, además, el documento D2, el cual divulga el estudio de materiales inorgánicos adecuados para la inmovilización covalente enzimática mediante diversas técnicas. Dichos materiales deben cumplir criterios estrictos para ser adecuados como matrices sólidas: insolubilidad completa en agua, resistencia mecánica y resistencia química razonables en las condiciones operativas, capacidad para formar partículas manejables con gran superficie específica, reactividad frente a agentes funcionalizantes.

(Continúa en Recuadro Suplementario 1/3)

Recuadro suplementario 1/3

En caso de que el espacio en los recuadros precedentes no sea suficiente.

Continuación de Recuadro V

Dentro de los materiales ampliamente estudiados y que han demostrado presentar buenas propiedades al momento de inmovilizar proteínas (además de económicos), se encuentra el óxido de silicio y la magnetita, entre otros. Sobre estos soportes se pueden insertar varias funciones químicas en la superficie del material (-NH₂, -OH, -COOH, -SH) capaz de reaccionar covalentemente con enzimas en condiciones adecuadas (se prefiere la inmovilización covalente ya que asegura una mayor fuerza de unión entre el soporte y la enzima, minimizando los problemas de fugas, así como también, permite una mayor estabilidad operativa). Normalmente, después de la funcionalización (por ejemplo con aminopropiltrialcoxisilanos), es necesaria la activación de soportes con agentes activantes específicos (glutaraldehído u otros agentes bifuncionales) para lograr la inmovilización enzimática. De preferencia, el tamaño de los soportes debe ser nanométricos, debido a que la relación superficie/volumen es mayor. Sin embargo, se requiere de un dispersante para evitar la aglomeración de las nanopartículas. Sin embargo D2 no menciona que la proteína utilizada sea del tipo INA.

Por lo tanto, la presente solicitud es novedosa en vista del documento D2.

ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO

Las reivindicaciones 1 a 10 no implican una actividad inventiva y, por tanto, no cumplen con el 33(3) del PCT.

La presente solicitud plantea el problema técnico de proveer nuevos bio-nanocompuestos que tengan la capacidad de crear hielo con poca demanda energética. Al mismo tiempo, se plantea la necesidad de implementar tecnologías que permitan recuperar, reutilizar y aumentar la estabilidad de las proteínas de nucleación de hielo.

La solución propuesta por la solicitud en estudio está relacionada con proveer un sistema de soporte para las proteínas INA, formado por dióxido de silicio, magnetita u óxido de aluminio, unido covalentemente al agente enlazante aminopropil trietoxisilano (funcionalización), el cual se encuentra unido a su vez, al agente entrecruzante glutaraldehído (activación), el cual se encuentra unido a la proteína.

El problema técnico mencionado anteriormente, ya se encuentra divulgado en el documento D1, en el cual se menciona la necesidad de desarrollar nuevos productos que permitan producir hielo (transparente) a bajo costo y con poca energía. Lo anterior se debe a que, hoy en día, se consume grandes cantidades de energía para refrigeración, en las industrias de fabricación, de procesamiento, de congelación, de preservación térmica (alimentos, células, órganos), en la producción de lluvia, y de nieve artificial. Además, D1 menciona la importancia de soportar las proteínas generadoras de hielo, para su posterior recuperación y reutilización, debido a que existe la preocupación de que dichas proteínas al no poder recuperarse afecte negativamente al medio ambiente, sin considerar el alto costo de obtener dichas proteínas. Por lo tanto, D1 ha desarrollado un compuesto que inmoviliza dichas proteínas en un soporte, de tal manera que sea posible su posterior recuperación y reutilización, sin contaminar el medio ambiente, y permitiendo generar hielo con menor energía.

D1 falla en mencionar que el sistema o compuesto comprenda APTES/glutaraldehído entre el soporte y la proteína, es más, D1 menciona que, considerando que el agua se congela a -20°C, mediante el uso de la proteína INA inmovilizada, la temperatura de congelación del agua "se puede elevar a aproximadamente -2°C".

(Continúa en Recuadro Suplementario 2/3)

Recuadro suplementario 2/3

En caso de que el espacio en los recuadros precedentes no sea suficiente.

Continuación de Recuadro suplementario 1/3

Sin embargo, la solicitud en estudio no presenta nivel inventivo dado que, una persona versada en la materia se sentiría motivado a utilizar los conocimientos divulgados en D1 con las particularidades divulgadas en D2 (ya que D1 menciona que para soportar proteínas INA se puede utilizar cualquier método de inmovilización conocido en la técnica, para proteínas en general), como por ejemplo, D2 promueve el uso de soportes específicos tales como dióxido de silicio y magnetita (en escala nanométrica), la funcionalización con APTES, la activación con glutaraldehído y la unión covalente con la proteína, esto es:

a.- de preferencia se utiliza como soporte dióxido de silicio o magnetita (no así alúmina) debido a que dichos materiales han sido ampliamente estudiados anteriormente y han demostrado cumplir con los requerimientos necesarios para ser usados como matrices portadoras sólidas, además de presentar buenas propiedades al momento de inmovilizar proteínas y de ser económicos.

b.- de preferencia se utiliza como agente ligante (para funcionalizar el soporte) aminopropiltrialcoxilanos, no solo por ser los silanos mas estudiados en el estado del arte, sino además están ampliamente disponibles y a precios razonables. La elección de estos compuestos reside principalmente en la disponibilidad de los agentes silanizantes y en la reactividad versátil del grupo amino primario en los procedimientos de activación. Además, son miscibles en agua y hacen que los soportes funcionalizados sean hidrófilos, lo que a menudo es una característica bastante deseable para una matriz destinada a la inmovilización enzimática posterior.

c.- de preferencia se utiliza glutaraldehído como agente entrecruzante (para la activación del soporte funcionalizado), debido a que dicho compuesto ha sido ampliamente estudiado y utilizado en la reticulación de proteínas y en la inmovilización covalente. Además, son compuestos que están fácilmente disponibles, son económicos, y el procedimiento para utilizarlos es bastante simple.

d.- de preferencia, se inmovilizan las proteínas (en general) no solo para su recuperación y la reutilización inmediata (para múltiples ciclos), sino que, además, las proteínas inmovilizadas suelen presentar mayor especificidad, selectividad, estabilidad al almacenamiento y estabilidad a agentes externos, de operación (valores extremos de pH, calor, disolventes orgánicos, entre otros).

Por lo tanto, la cláusula 1 no presenta nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

Respecto a las cláusulas 2 a 4, en las cuales se divulgan específicamente los compuestos utilizados en la formación del bio-nanocompuesto, es decir, un sustrato que comprende óxido de hierro, aluminio o silicio; un enlazante seleccionado de APTES o APTMS; un entrecruzante seleccionado entre glutaraldehído, succinaldehído o glioxal; no presentan nivel inventivo dado que dicha información se encuentra completamente adelantada por D2.

Por lo tanto, las cláusulas 2 a 4 no presentan nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

Respecto al método divulgado en la cláusula 5, para la elaboración del bio-nanocompuesto, no es posible asignarle altura inventiva, debido a que la descripción de sus etapas solo hacen referencia a mezclar componentes sin entregar mayor información técnica relevante (tal como variables de operación), y que además, no presenta un efecto técnico. El método descrito en esta cláusula, correspondería a una práctica rutinaria que el técnico en la materia utilizaría para la inmovilización de proteínas.

Por lo tanto, la cláusula 5 no presenta nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

(Continúa en Recuadro Suplementario 3/3)

Recuadro suplementario 3/3

En caso de que el espacio en los recuadros precedentes no sea suficiente.

Continuación de Recuadro suplementario 2/3

Respecto a la información reivindicada en las cláusulas 6 a 10, en las cuales se divulga el uso de los bio-nanocompuestos como aditivos para líquidos refrigerante, en base acuosa; como agentes de nucleación de compuestos en base acuosa; su uso en refrigeración y en equipos de refrigeración, no es posible otorgarles nivel inventivo, debido a que el uso descrito en dichas cláusulas se encuentran completamente adelantados en D1.

Por lo tanto, las cláusulas 6 a 10 no presentan nivel inventivo en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

Las reivindicaciones 1 a 10 no implican una actividad inventiva con respecto al documento D1, en combinación con el documento D2.

ANÁLISIS DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

La invención definida en las reivindicaciones 1 a 10 cumple con el requisito de aplicación industrial según lo dispuesto en el Artículo 33(4) del PCT.

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

Se han detectado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

La descripción no cumple con el Artículo 5 del PCT.

La descripción no divulga claramente las unidades de la temperatura de reposo, en la página 19, §2, línea 5.

La figura 5 no divulga claramente las unidades de tiempo, dado que en el eje de las abscisas menciona que las unidades están en minutos, sin embargo en la página 7, §1, se menciona que el experimento se realiza "durante un minuto a temperatura ambiente (23°C)".

En la página 24, línea 11, se menciona que la cámara de enfriamiento está a 4°C. Sin embargo, si la temperatura del liofilizador es de -1,1°C, la temperatura debería ser de -4°C.

En la página 31, línea 12, se menciona una temperatura de "-1-1°C".

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

Las reivindicaciones 1, 2 y 5 no cumplen con el Artículo 6 del PCT.

La cláusula 1 presenta falta de claridad en su redacción, debido a que reclama un "nanocompuesto" que puede tener un tamaño "submilimétrico", por lo cual dejaría de pertenecer a dicha clasificación. En el presente informe se considerará que la cláusula 1 reclama un "bio-nanocompuesto" o "bio-microcompuesto".

La cláusula 2 presenta falta de claridad en su redacción, debido a que menciona que las "partículas de óxidos metálicos" pueden corresponder a un "óxido de silicio". Sin embargo, el silicio no es considerado un metal y el compuesto "dióxido de silicio" es considerado un óxido no metálico.

La cláusula 5 no se encuentra ligada a ninguna de las reivindicaciones precedentes. Sin embargo, se considerará que dicha cláusula se refiere a un método de autoensamblaje para la elaboración del bionanocompuesto reclamado en la cláusula 1.