



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE PCT
FASE NACIONAL TITULADA “**MÉTODO,
SISTEMA Y APARATO PARA LA
CLARIFICACIÓN DE CULTIVOS CELULARES
MEDIANTE FILTRACIÓN CON TIERRAS DE
DIATOMEAS**” EXPEDIENTE No. NC2019/0011204.
CÓDIGO : 01-01-444

FERNANDO TRIANA SOTO, mayor y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado de la sociedad **UNIVERCELLS S.A.** con domicilio en la ciudad de Gosselies, Bélgica, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de forma realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito presentar respuesta al Oficio No. 6654 del 9 de Mayo de 2022, bajo los siguientes:

1. SOBRE LA SOLICITUD.

- 1.1 En las reivindicaciones el examinador define que el pliego reivindicatorio no es claro, porque las reivindicaciones de método (1) y sistema (reiv. 11) no son consistentes, puesto que la reivindicación de método no incluye el tamaño de poro, siendo una característica técnica esencial tanto para el método, como para el sistema y aparato, por lo cual, el concepto común inventivo “biorreactor de cosecho de cultivo, filtro de tierras de diatomeas” entre las tres reivindicaciones independientes no sería nuevo y sugiere incluir dicha característica en el método. En respuesta, se presenta un nuevo pliego que ha sido modificado incluyendo la referencia en la cláusula de método 1, “*una superficie de un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras*”.
- 1.2 Advierte que los preámbulos de las reivindicaciones independientes de método, aparato y sistema no son consistentes, porque el de la reivindicación de método no incluye que sea para purificar biomoléculas de interés y sugiere incluir la referencia. En respuesta, se presenta un nuevo oficio se ha corregido para incluir la referencia a “purificar biomoléculas de interés” en el preámbulo de la cláusula 1.
- 1.3 Define que la reivindicación 1 no es clara, porque no define el llamado “compuesto” y sugiere redactar la reivindicación de forma tal que se reclamen claramente los



compuestos que hacen parte de la invención y se sugiere al solicitante que limite la materia reclamada respecto a las cláusulas 5 y 9. Agrega que la expresión “compuestos electropositivos” o “ureidos” (reiv. 1), no es clara y la descripción está restringido a unos pocos compuestos que son útiles en el método por lo que sugiere restringir de acuerdo con los valores que verdaderamente tengan un efecto sobre la clarificación. En respuesta, se ha limitado la invención en las cláusulas 5 y 9 en combinación con la antigua clausula 1 de manera que se define el compuesto que *“comprende entre 0.1% a 1.0% v/v de ácido graso o derivado del mismo, donde dichos compuestos promueven la formación de flóculos de solutos y partículas en dicha cosecha de cultivo celular y son seleccionadas del grupo de ácidos grasos que tienen de 7 a 10 átomos de carbono y derivados de los mismos, ureidos tal como alantoína entre 0.5% a 3% p/v y compuestos electropositivos entre 0,01 % al 1% p/v, dicha cosecha de cultivo celular reside en un biorreactor o en un recipiente intermedio aguas abajo de un biorreactor que produce dicha cosecha de cultivo celular”*.

- 1.4 La etapa “(d) permitir que dicha DE en dicha solución de cosecha de cultivo celular forme una capa sobre un filtro de soporte que tiene una superficie” (reiv. 1), es básicamente descriptiva, pero no define ninguna condición, no explica cómo se forma la capa, por lo que la reivindicación no es clara y sugiere eliminar “permitir” y agregar el tamaño del poro. En respuesta, el nuevo pliego se ha modificado en ese sentido.
- 1.5 En relación a la descripción, el examinador define que no es claro el porcentaje usado de DE/WCW, el cual es una característica esencial de la solicitud. En respuesta, la descripción define en la página 15, segundo párrafo que:

En una realización, se determina el peso celular húmedo del cultivo celular (WCW) y la cantidad de DE agregada es de 20 a 60% del peso celular húmedo de dicho cultivo celular (WCW), preferiblemente de 25 a 55%, más preferiblemente de 30 a 50%, aún más preferiblemente de 35 a 45%, lo más preferiblemente alrededor de 40% del WCW del cultivo celular. El WCW se determina mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica. Para ciertos biorreactores, la optimización de la cantidad y el grado de DE es necesariamente empírica. Cuando la cantidad de DE excede el 60% del WCW, no se observa ninguna mejora adicional en la captura y filtración de impurezas de células huésped por la estructura de la torta de DE durante la filtración, mientras que el costo debido a la mayor cantidad de DE se incrementa, así como el tiempo de filtración debido al espesor incrementado de la torta de DE. De esta manera, al usar una cantidad de DE que exceda el 60% del WCW, se podría reducir la eficiencia del proceso de clarificación del cultivo celular.



En dicho párrafo, se puede determinar que DE agregada es de alrededor de 40% del WCW del cultivo celular y se define que al usar una cantidad de DE que exceda el 60% del WCW, se podría reducir la eficiencia del proceso de clarificación del cultivo celular.

- 1.6 En conclusión, se ha dado respuesta a cada uno de requerimientos de forma emitidos en el oficio de fondo, es de aclarar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención conforme lo recomendado por el señor examinador. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este Despacho.

2. ESTADO DE LA TECNICA

- 2.1 El señor examinador, procede a determinar el examen del estado de la técnica con base en:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2005073252	"Process for the manufacture of virus safe immunoglobulin"	11 de agosto de 2005
D2	Art. 1	"High-Cell-Density Clarification By Single-Use Diatomaceous Earth Filtration"	01 de abril de 2014

- 2.2 Con base en el arte anterior, el examinador concluye que las reivindicaciones no comprenden de novedad y actividad inventiva donde:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005073252	1 a 10	Nivel inventivo
D2	Art. 1	12 a 14	Novedad
		1 a 11, 14	Nivel inventivo

- 2.3 Según el arte anterior evidenciado por ese despacho, se ha reconocido la novedad de las reivindicaciones del método. El estado de la técnica citado tampoco menciona sistemas que tengan un filtro de soporte con un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras. Por lo tanto, las reivindicaciones también son novedosas en vista de la técnica.



- 2.4 Respecto a la altura inventiva, se ha considerado a D1 como la técnica anterior más cercana. El proceso de D1 comprende las etapas de someter una solución de inmunoglobulina cruda a un tratamiento con ácido caprílico, eliminar los agregados proteicos y los virus de la solución de inmunoglobulina, someter la solución de inmunoglobulina a una cromatografía de intercambio aniónico para purificar la inmunoglobulina, filtrar la solución de inmunoglobulina así obtenida sobre un virus-filtro de eliminación para producir un eluato que contiene inmunoglobulina, y recuperar la inmunoglobulina. Al combinar el tratamiento con ácido caprílico y la precipitación con un precipitante de proteínas, el nivel de proteínas y virus agregados se reduce de manera efectiva y se proporciona una preparación verdaderamente segura contra virus después de la filtración. D1 no revela (a) añadir compuestos a una cosecha de cultivo celular que comprende entre 0.1% a 1.0% v/v de ácido graso o derivado del mismo, donde dichos compuestos promueven la formación de flóculos de solutos y partículas en dicha cosecha de cultivo celular y son seleccionadas del grupo de ácidos grasos que tienen de 7 a 10 átomos de carbono y derivados de los mismos, ureidos tal como alantoína entre 0.5% a 3% p/v y compuestos electropositivos entre 0,01 % al 1% p/v, dicha cosecha de cultivo celular reside en un biorreactor o en un recipiente intermedio aguas abajo de un biorreactor que produce dicha cosecha de cultivo celular. D1 tampoco revela la presencia de un filtro de soporte que tenga un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras. Este tamaño de poro es crucial para evitar que la capa de DE se filtre y, al mismo tiempo, garantizar que sea lo suficientemente grande como para permitir el flujo adecuado de las biomoléculas de interés. De nuevo, el efecto está ligado a una clarificación más eficiente.
- 2.5 Por la presente solicitamos respetuosamente el examen de las nuevas cláusulas aquí relacionadas, dado que el Solicitante afirma que el nuevo pliego y todas las reivindicaciones dependientes de la misma, implican novedad y actividad inventiva.
- 2.6 En conclusión, se ha probado que este documento no es perjudicial respecto al requisito de NOVEDAD y NIVEL INVENTIVO de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria. En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones, conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.



3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- 3.2 En las demás normas concordantes.

4. ANEXOS

Un nuevo capítulo reivindicatorio.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12 - 48 piso 4 de esta ciudad de Bogotá.

De la Señora Directora


FERNANDO TRIANA SOTO
C.C. No. 79.154.036 de Usaquén
T.P.A. 45.265 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la clarificación de cultivos celulares y purificar biomoléculas de interés que comprende:
 - (a) añadir compuestos a una cosecha de cultivo celular que comprende entre 0.1% a 1.0% v/v de ácido graso o derivado del mismo, donde dichos compuestos promueven la formación de flóculos de solutos y partículas en dicha cosecha de cultivo celular y son seleccionadas del grupo de ácidos grasos que tienen de 7 a 10 átomos de carbono y derivados de los mismos, ureidos tal como alantoína entre 0.5% a 3% p/v y compuestos electropositivos entre 0,01 % al 1% p/v, dicha cosecha de cultivo celular reside en un biorreactor o en un recipiente intermedio aguas abajo de un biorreactor que produce dicha cosecha de cultivo celular;
 - (b) añadir una cantidad de tierra de diatomeas (DE) a dicha cosecha de cultivo celular, dicha cantidad añadida es del 20% al 60% del peso medido de células húmedas del cultivo celular;
 - (c) agitar la cosecha del cultivo celular, para formar una solución de cosecha;
 - (d) donde dicha cantidad de tierra de diatomeas (DE) en dicha solución de cosecha de cultivo celular forma una capa sobre un filtro de soporte que tiene una superficie de un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras; y
 - (e) filtrar dicha solución cosechada a través de dicha capa de cantidad de tierra de diatomeas (DE) y filtro de soporte.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el paso de la formación de una capa del paso d) comprende el paso de transferir dicha solución cosechada a un recipiente de filtración que comprende un filtro de soporte que tiene una superficie y que forma una capa de tierra de diatomeas (DE) sobre dicha superficie.
3. El método según la reivindicación 2, en el que un diferencial de presión provee la formación de dicha capa de tierra de diatomeas (DE) sobre dicha superficie.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la agitación cesa durante el paso d).
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas tienen lugar en un aparato de cultivo de células individuales o biorreactor en el que dicha tierra de diatomeas se añade directamente a dicho biorreactor.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso a) y b) son simultáneos.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6, en el que dicha cantidad de tierra de diatomeas (DE) se añade antes del paso a).
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1 donde el compuesto electropositivo se selecciona del grupo que comprende un polisacárido electropositivo, un polímero electropositivo, un quitosano, un derivado de quitosano, un polímero sintético, PDADMAC, un tensioactivo catiónico o cualquier combinación de los mismos, donde dicho compuesto electropositivo es

- quitosano que tiene un peso molecular de entre 30 kDa a 1000 kDa y particularmente de entre 325 kDa a 375 kDa.
9. Un sistema para clarificar un cultivo celular y purificar biomoléculas de interés, comprendiendo dicho sistema:
un primer recipiente para recibir o producir una cosecha de cultivo celular, un recipiente de filtración conectado de forma fluida a dicho recipiente y que tiene un filtro de soporte con una superficie, en el que dicha superficie es impermeable a la tierra de diatomeas (DE) y, como tal, provee la formación de una capa de tierra de diatomeas (DE) sobre dicha superficie, donde dicha superficie tiene un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras; y,
un mecanismo de conducción de fluidos para transferir dicha cosecha de cultivo celular a dicho recipiente de filtración ya través de dicha capa.
 10. Un aparato para clarificar un cultivo celular y purificar biomoléculas de interés, comprendiendo dicho aparato:
un cuerpo con una entrada para recibir medios de cultivo celular, células, compuestos de clarificación incluyendo DE y una salida;
incluyendo dicha salida un filtro de soporte que comprende una superficie diseñada para soportar la formación de una torta de tierra de diatomeas (DE) que filtra los compuestos de clarificación del cultivo celular; y,
un agitador para mezclar dicho cultivo celular, dicha superficie tiene un tamaño de poro de entre 0,7 y 30 micras.
 11. El sistema o aparato según la reivindicación 9 ó 10 que comprende además una unidad de purificación aguas abajo conectada de forma fluida a dicho recipiente de filtración o dicha salida.
 12. El sistema o aparato de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende sensores de presión ubicados en una entrada y una salida de dicho recipiente de filtración.