

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 44 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

Señores
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR POR FILTRACIÓN DE FLUJO TANGENCIAL”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/ES2020/070263
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de abril de 2020.
PRIORIDAD: 26/04/2019, ES (ESPAÑA), P201930373
23/01/2020, CN (CHINA), 202010078241.3

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un procedimiento de obtención de heparina de muy bajo peso molecular (HBPM) simplificado y eficiente, que elimine el uso de alcoholes, que además permita un control sobre el perfil del producto obtenido de tal manera que pueda ponerse en práctica en continuo.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con una distribución de peso molecular medio de entre 3,0 y 5,0 KDa.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 24 de febrero de 2022 bajo del radicado NC2021/0013320.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

- Los términos “≤”, “al menos”, de las reivindicaciones 1 y 7 son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminarlos o sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

- Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras porque mencionan la expresión “hasta conseguir una concentración de la heparina de hasta aproximadamente 25% p/v” “hasta conseguir una concentración de la heparina de hasta aproximadamente 10% p/v y una segunda etapa de concentración mediante TFF hasta conseguir una concentración de la heparina de entre aproximadamente 10% a aproximadamente 25% p/v”, “hasta una concentración de heparina de entre aproximadamente 12% a aproximadamente 22%”, las cuales corresponde a un resultado a alcanzar y no define el método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- Las reivindicaciones 4, 5 no son concisas porque presentan términos/expresiones generales tales como: “etapa de clarificación”, “etapa de filtración de profundidad” los cuales, aunque corresponden a términos conocidos, abarcan una extensa gama de posibilidades, de tal manera que sugiere de forma imprecisa que la protección se extiende a otras posibles variaciones o modificaciones que no encuentran sustento en la descripción. Se requiere al solicitante sustituirlas por términos precisos o rangos concretos de acuerdo con la materia que se encuentra enteramente probada y sustentada en la descripción.
- Se solicita modificar la redacción de las reivindicaciones 6, 8, 10 puesto que tal y como están escritas, no se entiende el alcance de las mismas por ejemplo al mencionar “mediante TFF si sólo se realiza una o posteriormente a la primera etapa de concentración mediante TFF si se realiza más...”.
- Las reivindicaciones 14 a 17 no son claras puesto que se refieren a las características del producto obtenido por medio del proceso reivindicado, las cuales no caracterizan al método reivindicado en sí mismo.
- Se sugiere cambiar la palabra “utiliza” por “emplea” a lo largo de las reivindicaciones.
- La expresión “preferiblemente” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de abril de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CN103936889	“Method for purification of enoxaparin by tangential flow filtration”	23/07/2014
D2	US2009105194	“Process for the production of a low molecular weight heparin”	23/04/2009



Ref. Expediente N° NC2021/0013320

D1¹ divulga un método para purificar enoxaparina mediante filtración de flujo tangencial. El método comprende los pasos de: a. preparación; b. ajuste de parámetros; c. ajuste del caudal de una bomba; d. concentración; e. eliminación de impurezas de bajo peso molecular y sal; f. ultrafiltración; y g. detección de índice. El método para purificar enoxaparina mediante la tecnología de filtración de flujo tangencial (TFF) proporcionada por la invención se puede aplicar a la purificación por concentración de desalinización de enoxaparina, el volumen de retención de filtración puede ser pequeño, el rendimiento del producto puede ser alto y la concentración de desalinización de purificación se puede realizar en un solo paso. Al ser rápido, eficiente y suave, el método acorta el tiempo de operación y la operatividad, y reduce el costo. A través del registro de datos de proceso en tiempo real, la escala se puede ampliar desde el nivel de investigación y desarrollo hasta el nivel de producción de manera directa, simple, estable y confiable (Resumen).

D2² divulga un proceso para la producción de una composición de heparina de peso molecular muy bajo (VLMWH) que tiene un contenido de VLMWH, en relación con el contenido total de heparina, de 10 % en peso, comprendiendo dicho proceso reducir cromatográficamente o químicamente o por filtración la proporción relativa de heparina que tiene un peso molecular superior a 8000 Da en una composición de heparina extraída de un animal marino vascularizado no mamífero. (Resumen)

5. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0013320 del 24 de febrero de 2022) refiere a: *“Procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con una distribución de peso molecular medio de entre 3,0 y 5,0 KDa que comprende las siguientes etapas (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Procedimiento de obtención de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con una distribución de peso molecular medio de entre 3,0 y 5,0 KDa	Un método que utiliza tecnología de filtración de flujo tangencial para purificar enoxaparina, (Reiv. 1)	Un proceso para la producción de una composición de heparina de peso molecular muy bajo (VLMWH) que tiene un contenido de VLMWH (Reiv. 1)
a) proporcionar una solución de heparina despolimerizada cruda (enoxaparina)	Preparación previa: disolución de la muestra de enoxaparina en agua pura. (Reiv. 1.)	Proporcionar una solución de heparina extraída de una fuente marina, la heparina de bajo peso molecular puede estar despolimerizada (Reiv.1, Párr. 005,Ejemplo 1)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034685309/publication/US2009105194A1?q=pn%3DUS2009105194A1>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051184790/publication/CN103936889A?q=pn%3DCN103936889A>

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

b) realizar al menos una etapa de concentración mediante filtración de flujo tangencial (TFF) en fase acuosa utilizando una membrana de ≤ 1 KDa de corte nominal hasta conseguir una concentración de la heparina de hasta 25% p/v, proporcionando así dicha HBPM. Donde el termino aproximadamente significa +/-10% del valor indicado.	Filtrar por filtración de flujo tangencial. Fase acuosa ----- (Reiv. 1)	Filtrar por filtración de flujo tangencial. Fase acuosa Membrana: 100 Da 25% de heparina de bajo peso molecular (Párr. 0033. Ejemplo 2, 5)
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para purificar enoxaparina mediante filtración de flujo tangencial. El método comprende los pasos de: a. preparación; b. ajuste de parámetros; c. ajuste del caudal de una bomba; d. concentración; e. eliminación de impurezas de bajo peso molecular y sal; f. ultrafiltración; y g. detección de índice (Resumen, Reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que en la etapa b, la filtración se realiza con una membrana que tiene ≤ 1 KDa de corte nominal y en que la heparina obtenida tiene una concentración de hasta 25% p/v.

En este punto se destaca que, si bien el D1 no menciona de forma específica la distribución de cadenas oligosacarídicas y la concentración de heparina proporcionada en la etapa a, la solicitud menciona que la filtración se realiza en enoxaprina (Reiv. 22). Por lo cual, se esperaría que en caso de ser medidos dichos parametros en D1, se encontrarían en un rango similar.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una membrana que tiene ≤ 1 KDa de corte nominal y en que la heparina obtenida tiene una concentración de hasta 25% p/v. proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que purificar enoxaparina mediante filtración de flujo tangencial ya había sido previsto en dicho documento (Resumen, Reiv. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir una membrana que tiene ≤ 1 KDa de corte nominal y en que la heparina obtenida tiene una concentración de hasta 25% p/v. ya está divulgado en D2 que se refiere a un proceso para la producción de una composición de heparina de peso molecular muy bajo (VLMWH) que tiene un contenido de VLMWH, en relación con el contenido total de heparina, de al menos 10 % en peso, comprendiendo dicho proceso reducir cromatográficamente o químicamente o por filtración la proporción relativa de heparina que tiene un peso molecular superior a 8000, en donde la membrana de filtración tiene 100D y se obtiene un 25% de concentración de heparina de bajo peso molecular (Resumen, Reiv. 1, Párr. 0033. Ejemplo 2, 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la membrana de D2 teniendo en cuenta que se obtiene un 25% de concentración

Oficio N° 44 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

de heparina de bajo peso molecular en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que (...) ultrafiltración completa: midiendo las sales contenidas en el fluido penetrante, determine y cambie el agua varias veces, al cambiar el agua y alcanzar 4-8 veces, la solución de enoxaparina completa la ultrafiltración, desconecta el recipiente tampón, se concentra (Reiv. 1), (...) La membrana de ultrafiltración es una película de poli (éter sulfona) modificada con un peso molecular de corte de 1 kD. (Reiv. 5). Adicionalmente, D2 menciona como se mencionó anteriormente, en el proceso de la invención se puede llevar a cabo una despolimerización química (o enzimática), por ejemplo utilizando un ácido (como ácido nitroso), un álcali, nitrito de isoamilo, un oxidante (por ejemplo peróxido de hidrógeno o Cu (I)) o una heparinasa (Párr. 0023); (...) contenido de VLMWH, en relación con el contenido total de heparina, de al menos el 20 % en peso (...) en el que se reduce la proporción relativa de heparina que tiene un peso molecular superior a 3000 Da. (Parr.0039)

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CN103936889	1-20	Nivel inventivo
D2	US2009105194	1-20	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez



**Superintendencia de
Industria y Comercio**



Oficio N° 44 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 44 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0013320

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0013320		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/ES2020/070263		24 de abril de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
26/04/2019				X					
Solicitante									
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-20
Palabras clave utilizadas	Heparin, low molecular weight, enoxaparin, filtration, tangential flow filtration
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C08B 37/10
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0000087	08/01/2019	-	-	A
ISR	ES2161615 US5767269	01/012/2001 16/06/1998	-	-	A A
PATBASE	CN103936889 CN102731683	23/07/2014 17/10/2012	1-20 -	Resumen, Reiv. 1 -	Y A
ORBIT	CN103342761 US2009105194	09/10/2013 23/04/2009	- 1-20	- Resumen, Reiv. 1, Parr. 0023, 33	A Y
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (12/12/2024)					