

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 89050

Ref. Expediente N° NC2022/0001018

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 31 de enero de 2022 con el N° NC2022/0001018, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODO PARA INACTIVACIÓN VIRAL”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/029468 del 23 de abril de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 952 el 7 de febrero de 2022, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 7468 de 19 de mayo de 2025, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0001018 el 15 de agosto de 2025, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 31 que reemplazan las originalmente presentadas. No se acepta el capítulo reivindicatorio modificado, dado que la materia relativa a la limitación de la molécula diana a un anticuerpo monoclonal con un peso molecular comprendido entre 126 kDa y 154 kDa, amplía el objeto de la solicitud tal como había sido presentada inicialmente, ya que en el capítulo descriptivo se reclama que *“los anticuerpos tienen un peso molecular de más de 100 kDa, como entre 130 kDa y 200 kDa, como aproximadamente 140 kDa, 145 kDa, 150 kDa, 155 kDa o 160 kDa (...)”* y no se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Teniendo en cuenta lo anterior, se estudia el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2022/0001018 con fecha 31 de enero de 2022.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 26 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de inactivar virus y partículas similares a virus en mezclas que contienen polipéptidos durante la fabricación de productos

Ref. Expediente N° NC2022/0001018

farmacéuticos, asegurando que el proceso sea eficiente, seguro y cumpla con las normativas vigentes.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para inactivar virus mediante la adición controlada de ácido a la mezcla, calculando la cantidad necesaria de ácido basada en la concentración de proteína y el pH de inactivación deseado. Este método incluye la utilización de modelos de regresión para predecir la cantidad de ácido requerida y un modelo de confirmación de pH para asegurar que se alcance el pH de inactivación deseado. Además, se propone la adición de ácido en porciones controladas para evitar la desnaturalización de la molécula diana y asegurar una inactivación viral efectiva.

No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal a) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

a) los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos;(…) ”

Debido a lo anterior, esta Oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 4 a 6 y 19 a 25 no se consideran como una invención, toda vez que describen procedimientos basados en principios matemáticos y estadísticos aplicados a la titulación de muestras, al cálculo de volúmenes de ácido y a la regresión de datos experimentales para modelar el comportamiento del pH en función de la concentración de proteína y la adición de ácido.

Estas actividades corresponden a métodos científicos y matemáticos aplicados a la predicción de condiciones experimentales, sin implicar una solución técnica novedosa ni un efecto técnico concreto más allá de la aplicación de reglas estadísticas y de cálculo conocidas. En consecuencia, el contenido de estas reivindicaciones constituye un modelo matemático y un procedimiento de análisis que, si bien puede tener utilidad práctica, cae dentro de las exclusiones contempladas por la normativa supranacional al no representar un desarrollo técnico patentable.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de julio 2018, que corresponde a la fecha de presentación 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	EP2527429	“DAC HYP compositions and methods”	28 de noviembre de 2012
D2	<i>Journal of Chromatography A</i> Ishihara, T., & Kadoya, T. (2007).	“Accelerated purification process development of monoclonal antibodies for shortening time to clinic Design and case study of chromatography processes”	28 de diciembre de 2007

D1¹ divulga un proceso de purificación de anticuerpos u otras proteínas terapéuticas mediante un tratamiento de inactivación viral a pH ácido, seguido de neutralización y filtración. Primero, se ajusta el pH de la solución proteica eluida de una cromatografía de afinidad con Proteína A a 3.6 usando ácido fosfórico, garantizando la inactivación viral.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046177353/publication/EP2527429A2?q=ep2527429>

Ref. Expediente N° NC2022/0001018

Luego, se neutraliza a pH 5.5 con una solución alcalina para estabilizar la proteína. Finalmente, tras un reposo de al menos 30 minutos, se filtra con una membrana de 0.2 µm para eliminar agregados y partículas residuales. Este método reduce eficientemente impurezas críticas como HCP (proteínas de células hospederas) y ADN residual (ResDNA), mejorando la pureza del producto y facilitando las etapas posteriores de purificación (Sección 5.4.2-5.4.5 Páginas 17 a 21; Sección 5.6.3 Página 26).

D2² divulga un proceso de purificación de anticuerpos monoclonales humanos (hmAbs) destinados a fármacos, mediante el diseño estandarizado que permite establecer las condiciones del proceso de purificación aplicables a las primeras fases del desarrollo farmacéutico (Sección 2.2; página 150; Tabla 1; página 150; Tabla 2; página 152).

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.

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 (NC2022/0001018 el 15 de agosto de 2025) refiere a: *“Un método para inactivar virus en una mezcla, comprendiendo el método: eluir, de una columna de cromatografía, la mezcla a un pH superior a 3,9 e inferior a 8,5; (...)”*. 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
Un método para inactivar virus en una mezcla, comprendiendo el método:	El proceso de purificación de DAC HYP que consta de	Un método para la inactivación viral de una mezcla de anticuerpo (Pág. 150, Sección 2.3).
Eluir la mezcla de una columna de cromatografía a un pH superior a 3.9 e inferior a 8.5.	Una separación cromatográfica con pHs entre 3.5 y 7.8, que incluye cromatografía de afinidad con proteína A e intercambios iónicos aniónico y catiónico. (Sección 5.4.2-5.4.5 Páginas 17 a 21)	Elución de una proteína A en una columna a un pH bajo, donde dicho pH es 3.5 o 3.8 (Pág. 150, Sección 2.4).
Medir la concentración de proteína de la mezcla.	Se describe cómo determinar la concentración de DAC HYP mediante espectroscopia UV. Las muestras se diluyen gravimétricamente con un buffer, y la absorbancia UV de cada muestra diluida se mide a 278 nm contra un blanco de buffer. (Sección 5.6.3 Página 26)	El sobrenadante celular filtrado (FCCS) se cargó en la columna con 9 a 19 mg de producto por mililitro de resina. (Sección 2.2; página 150).
Calcular la cantidad de ácido necesaria para reducir el pH de la mezcla a un pH de inactivación basado en la concentración de proteína.	No menciona	El pH de inactivación se ajusta con ácido y se determina según la subclase del anticuerpo (IgG1, IgG2, IgG4). (Tabla 2; página 152).

²<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967307019097?via%3Dihub>. doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.104



Ref. Expediente N° NC2022/0001018

Agregar una primera porción de ácido a la mezcla, donde la primera porción es del 68% al 99% de la cantidad de ácido necesaria.	No menciona	Ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase). (Tabla 1; Página 150).
Añadir una porción adicional de ácido a la mezcla para asegurar que el pH de la mezcla sea igual o inferior al pH de inactivación.	Inactivación viral, partiendo de pH bajo 3.5 y luego se neutraliza a un pH de 7.8 (Sección 5.4.3 Página 19)	Ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase). (Tabla 2; página 152).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso de purificación de DAC HYP que implica el uso de diferentes tipos de cromatografía de afinidad con proteína A, donde se utiliza un buffer con pH entre los rangos de 3.5 y 7.0 y una inactivación de partículas y virus endógenos similares a virus sensibles a bajo pH. (Sección 5.4.2-5.4.5 Páginas 17 a 21).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el proceso de purificación de DAC HYP divulgado en D1, consiste en la adición de un ácido para ajustar a un pH bajo y el cálculo de la cantidad de ácido para la reducción del pH y la adición por porciones de este entre 68% y 90%.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el cálculo de la cantidad de ácido para la reducción del pH y la adición por porciones de este entre 68% y 90% proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inactivación viral mediante el ajuste de pH ya había sido previsto en dicho documento (Sección 5.4.3 Página 19).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para inactivar un virus conocido en D1 mediante la adición controlada de ácido a una mezcla basado en la cantidad de proteína?

Sin embargo, el incluir el cálculo de la cantidad de ácido para la reducción del pH y la adición por porciones de este entre 68% y 90% para la inactivación viral mediante el ajuste de pH y esta divulgado en D2 que se refiere a un proceso de purificación de anticuerpos monoclonales humanos (hmAbs) destinados a fármacos, mediante el diseño estandarizado que permite establecer las condiciones del proceso de purificación aplicables a las primeras fases del desarrollo farmacéutico con un ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase) (Tabla 2; página 152).

Adicionalmente el cálculo de la cantidad de un ácido para la reducción del pH y la inactivación viral de una proteína Diana es un proceso ampliamente divulgado en el campo técnico como es el caso de la ecuación fundamental que relaciona la energía libre de desnaturalización (ΔG) con la concentración del desnaturalizante (x), que puede ser un ácido fuerte como el HCl³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la adición medida y proporcionada de un ácido obtenido mediante un cálculo del D2 en el método de purificación e inactivación viral de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

³ Bedouelle, H. (2016). Principles and equations for measuring and interpreting protein stability: From monomer to tetramer. In Biochimie (Vol. 121, pp. 29–37). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.11.013>



Ref. Expediente N° NC2022/0001018

Adicionalmente, D1 menciona que la inactivación viral, se logra con el ajuste del pH a 3.5 y luego la neutralización a un pH de 7.8 (Sección 5.4.3 Página 19).

De igual manera, D2 menciona un ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase). (Tabla 2; página 152).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan 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 carece de 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 10 (NC2022/0001018 el 15 de agosto de 2025) refiere a: “Un método para inactivar virus en una mezcla, comprendiendo el método: (...)”. 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
Un método para inactivar virus en una mezcla, comprendiendo el método:	Inactivación viral, partiendo de pH bajo 3.5 y luego se neutraliza a un pH de 7.8 (Sección 5.4.3 Página 19)	Ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase). (Tabla 2; página 152).
Cargar una mezcla que incluye una molécula objetivo en una columna de cromatografía, teniendo la mezcla un pH mayor o igual a aproximadamente 5,0 y menor o igual a aproximadamente 8,5.	Una separación cromatográfica con pHs entre 3.5 y 7.8, que incluye cromatografía de afinidad con proteína A e intercambios iónicos aniónico y catiónico. (Sección 5.4.2-5.4.5 Páginas 17 a 21)	No menciona
Eluir, de la columna de cromatografía, una mezcla eluida que incluye la molécula diana, teniendo la mezcla eluida un pH superior a aproximadamente 3,9 e inferior o igual a aproximadamente 5,0	Buffer de equilibrio a pH 7.8 para intercambio aniónico. Buffer de equilibrio y elución a pH 4.5 para intercambio catiónico. (Sección 5.4.2-5.4.5 Páginas 17 a 21)	No menciona
Agregar una cantidad de ácido a la mezcla eluida, formando una combinación de la mezcla eluida y el ácido, en donde la combinación está configurada para demostrar una inactivación viral efectiva y la combinación tiene un pH menor o igual a aproximadamente 3,8 y mayor o igual a aproximadamente 3,0;	pH entre 3.4 y 3.6 (con tolerancia ±0.1) para la inactivación viral, medido con pH-metros calibrados (Tabla 9, Página 19)	Ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral (entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase). (Tabla 1; Página 150).
Predeterminar un pH esperado de la combinación usando un modelo de confirmación de pH;	Monitoreo riguroso para garantizar la eficacia y seguridad del proceso. (Sección 5.4.3, página 19)	Ajustes y controles de pH durante todo el procedimiento (todo el documento).



Ref. Expediente N° NC2022/0001018

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga un proceso de purificación de DAC HYP que implica el uso de cromatografía con diferentes fases, incluyendo intercambio iónico y afinidad con proteína A, utilizando buffers en un rango de pH entre 3.5 y 7.8, así como una etapa de inactivación viral mediante el ajuste del pH a valores bajos (pH 3.5) y su posterior neutralización a pH 7.8 (Sección 5.4.2-5.4.5, Páginas 17 a 21).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el proceso divulgado en D1 radica en que la invención propone la predeterminación del pH esperado de la combinación ácido-muestra eluída usando un modelo de confirmación de pH, lo cual no se encuentra descrito en D1. Aunque D1 menciona un monitoreo riguroso del proceso (Sección 5.4.3, página 19), no detalla ningún modelo predictivo o de confirmación que determine el pH final de la mezcla antes de su preparación.

No obstante, D2 divulga explícitamente el ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase (Tabla 1 y 2; páginas 150 y 152), e indica ajustes y controles de pH durante todo el procedimiento. Esto sugiere que una persona experta en la materia, partiendo del conocimiento conjunto de D1 y D2, estaría motivada a implementar controles más precisos del pH para garantizar la seguridad y eficacia del proceso, incluyendo eventualmente una predeterminación del pH basado en modelos de cálculo o confirmación, como los que comúnmente se usan en estudios de estabilidad o titulación.

Además, en el campo técnico es bien conocido el uso de modelos matemáticos y ecuaciones (como la que relaciona ΔG con la concentración de un desnaturalizante) para predecir condiciones fisicoquímicas óptimas, como el pH final de una mezcla en procesos de desnaturalización proteica o inactivación viral.

Por lo tanto, la inclusión de un modelo de confirmación de pH como el propuesto en la reivindicación 12 sería una modificación evidente a partir de D1 y D2, sin que represente un efecto técnico inesperado. En consecuencia, la invención definida en la reivindicación 12 se considera obvia para una persona experta en la materia a la luz del estado de la técnica representado por D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 19 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Reivindicación 26: la reivindicación 26 menciona que, antes de agregar la cantidad de ácido: medir la conductividad de la mezcla; y agregar una o más sales a la mezcla en una cantidad suficiente para ajustar la conductividad de la mezcla, sin embargo, D1 menciona que, se monitorea la conductividad durante la cromatografía Q-Sepharose, el Ejemplo 5.4.5 (p. 21) explica cómo la conductividad afecta la unión/elución en CM-650M, debido a ello propone explícitamente el uso de NaCl y Na₂SO₄ en buffers (Tablas 10–11), lo que anticipa el método de la reivindicación 26.

Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a la modificación del capítulo reivindicatorio, el solicitante manifiesta que las nuevas reivindicaciones 1 a 31 cuentan con sustento en la descripción y que los rangos de peso molecular de anticuerpos monoclonales entre 130–200 kDa y 126–154 kDa están respaldados en el documento descriptivo.

De lo anterior, esta Oficina considera. Si bien la descripción (párrafo [022]) divulga expresamente anticuerpos con pesos moleculares entre 130 y 200 kDa, no se encuentra

Ref. Expediente N° NC2022/0001018

soporte explícito ni implícito para el sub-rango 126–154 kDa Ni en la descripción ni en las reivindicaciones inicialmente presentadas ante esta Oficina. Su inclusión en las nuevas reivindicaciones constituye ampliación de materia en los términos del artículo 41 de la Decisión 486. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado no se acepta en lo relativo a dicho rango, y se estudia el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2022/0001018 con fecha 31 de enero de 2022.

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a lo referido a No es una Invención sostiene que las reivindicaciones 20 a 25 describen métodos técnicos que incluyen ajuste de pH e inactivación viral, y no meros modelos matemáticos.

No obstante, esta Oficina considera que la objeción no se supera. El núcleo técnico de dichas reivindicaciones descansa en relaciones matemáticas y regresiones estadísticas, sin evidenciar un efecto técnico concreto distinto a la aplicación de fórmulas conocidas. En consecuencia, se mantienen dentro de las exclusiones previstas en el artículo 15 de la Decisión 486.

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a la claridad y concisión, señala que se incorporó la ecuación central en la reivindicación 1, se precisaron intervalos y se sustituyó el término “aproximadamente”.

Sin embargo, esta Oficina observa que persisten ambigüedades. Las reivindicaciones dependientes que introducen el rango de 126–154 kDa carecen de respaldo en la descripción, que solo divulga anticuerpos con pesos moleculares entre 130–200 kDa. La inclusión de un sub-rango no divulgado constituye ampliación de materia, contraria al artículo 34 de la Decisión 486.

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a la falta de novedad, manifiesta que ningún documento cita una relación matemática entre concentración de proteína y cantidad de ácido.

Sobre este punto, esta Oficina observa que la diferencia alegada se desprende del estado de la técnica: D1 divulga inactivación a bajo pH y D2 enseña ajustes de pH según subclases de anticuerpos. La formulación de relaciones matemáticas para calcular volúmenes de ácido no aporta un efecto técnico inesperado, sino que constituye una formalización de prácticas conocidas. Por tanto, la objeción de falta de novedad no se supera.

En cuanto a los argumentos del solicitante respecto a la falta de nivel inventivo, sostiene que ni D1 ni D2 anticipan el cálculo de ácido según concentración de proteína ni la adopción de acciones correctivas mediante un modelo de predicción.

Sin embargo, esta Oficina considera que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 haría evidente, para la persona experta en la materia, la introducción de cálculos predictivos y ajustes correctivos como parte del diseño experimental del proceso ya que, D1 divulga un proceso de purificación con elución a pH ácido, monitorización de pH y conductividad, neutralización y filtrado. D2 enseña un diseño estandarizado de procesos con valores objetivo de pH según subclase de anticuerpo y prácticas de ajuste y control. La determinación de la cantidad de ácido según la concentración proteica, la predeterminación del pH y la adición fraccionada de ácido son medidas rutinarias de optimización, aplicables mediante titulación, balances ácido–base, ecuación de Henderson–Hasselbalch y modelos de regresión. La formalización en un modelo predictivo, sin un efecto técnico inesperado ni mejora no previsible, no aporta actividad inventiva. En ausencia de datos experimentales que demuestren ventajas técnicas

Ref. Expediente N° NC2022/0001018

concretas (p. ej., mayor LRV, rendimiento, reducción de impurezas o preservación biológica), por tanto, no aporta nivel inventivo.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MÉTODO PARA INACTIVACIÓN VIRAL”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de octubre de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.10.30
17:05:44 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.