

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0003290**, solicitud de patente de invención a favor de **ROCHAL INDUSTRIES LLC**. Título: **COMPOSICIONES Y KITS PARA DESBRIDACIÓN ENZIMÁTICA Y METODOS DE USO DE LOS MISMOS**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 1815 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 19 de febrero de 2018.

En respuesta a las objeciones emitidas en el examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones de la presente solicitud definen de manera clara y razonable la invención. En este sentido, de manera respetuosa expreso mi desacuerdo con los comentarios realizados por el Examinador. Sin embargo, con el propósito de atender los requerimientos del Examinador, incluimos los siguientes argumentos y modificaciones a las reivindicaciones:

1. Título

Teniendo en cuenta la sugerencia del Examinador, me permito manifestar que el título de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera: “COMPOSICIONES QUE CONTIENEN AMILASA PARA LA DESBRIDACIÓN ENZIMÁTICA”, de manera que se precisa el objeto de la presente solicitud y se evita mencionar posibles usos de este. En este sentido, de manera respetuosa solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

2. Reivindicaciones

a) Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito manifestar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se ha eliminado las expresiones “*al menos*”, “*por lo menos*” de las reivindicaciones 1, 5, 11;
- Se han eliminado las reivindicaciones 17-21 del Capítulo Reivindicatorio;
- Teniendo en cuenta lo anterior, se modifica la dependencia y enumeración de las reivindicaciones.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por lo tanto, de manera atenta solicito que estas modificaciones sean tenidas en cuenta.

b) Excepción de Patentabilidad

Con referencia a la objeción dirigida a las reivindicaciones 19 a 21, me permito resaltar que, tal y como lo mencioné previamente, éstas han sido canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción sobre estas.

c) Claridad de las reivindicaciones

i) De manera respetuosa, me permito expresar mi desacuerdo con la objeción sobre la reivindicación 1, puesto que la frase “y en donde la composición de desbridación es capaz de debridar tejido desvitalizado o necrótico” **no** hace referencia al uso que puede darse al producto reivindicado, sino que corresponde a una frase que define una característica técnica funcional, la cual, de acuerdo con la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELOS DE UTILIDAD de su despacho, puede estar incluida en las reivindicaciones, ya que permite entender el alcance de la invención. Adicionalmente, consideramos importante señalar que, todas y cada una de las características técnicas esenciales (es decir, los componentes) de la composición de desbridación fueron definidas en la reivindicación independiente 1, por lo tanto, esta es completamente clara.

ii) Ahora bien, en cuanto a las expresiones “por lo menos” y “opcionalmente”, me permito señalar que la expresión “por lo menos” fue eliminada del pliego reivindicatorio, de manera que se definen de manera clara y precisa los componentes de la composición reclamada. Adicionalmente, respetuosamente me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la expresión “opcionalmente”, puesto que, el alcance de esta puede ser fácilmente entendido por una persona medianamente versada en la materia en el contexto de la presente invención. De hecho, teniendo en cuenta que esta expresión señala la presencia/ausencia del componente enzima proteolítica, en específico, dicha persona versada en la materia entendería que la expresión “opcionalmente” indica que la proporción de dicha enzima proteolítica podría estar cerca o ser 0% (ausencia).

Adicionalmente, y teniendo en cuenta el contexto de la reivindicación 1, dicha persona con conocimientos en el área técnica de la presente invención, entendería adicionalmente que la proporción de esta enzima proteolítica se encuentra condicionada por la proporción del componente de amilasa, teniendo estas una proporción de 1:10 (enzima proteolítica:amilasa). Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que el término “opcionalmente” es completamente claro y permite entender de manera concisa la materia de la presente solicitud y, adicionalmente, permite distinguir la invención del estado de la técnica anterior.

iii) Por otra parte, con respecto a las reivindicaciones 17 y 18 dirigidas a un kit, tal y como lo señalé previamente, éstas han sido canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción sobre estas.

3. Descripción

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la descripción, puesto que, de acuerdo con la guía anteriormente mencionada, no se requiere la ejemplificación o desarrollo de todas y cada una de las modalidades de la presente invención, sino la mejor manera o modalidad principal de esta, como se evidencia en el siguiente extracto:

“En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona.”

Sección 2.7 de la Guía mencionada

En este sentido, cabe resaltar que la adición de un agente terapéutico diferente y, ampliamente conocido, tal como un agente analgésico, agente anestésico y/o agente de dolor neuropático, no requiere de un esfuerzo inventivo superior a las habilidades ordinarias de un versado en la materia, puesto que, además de ser agentes ampliamente conocidos, dicha persona versada en la materia, con base en su conocimiento técnico, estaría en la capacidad de añadir uno o más de dichos agentes terapéuticos a la composición y, en consecuencia, no se requiere de la descripción detallada o ejemplificación de la forma en que podría realizarse dicha adición.

Así, es evidente que todos y cada uno de los ejemplos incluidos en el Capítulo Descriptivo, corresponden a una adecuada generalización de la invención aquí reclamada.

4. Novedad

Ahora bien, de manera respetuosa, me permito expresar nuestro total desacuerdo con la objeción por falta de novedad de la presente invención, puesto que, contrario a las afirmaciones del Examinador, la composición de la reivindicación 1 no había sido previamente divulgada.

Específicamente, me permito resaltar que el Examinador de manera errónea indica que la presente solicitud no es novedosa con base en la comparación de las características esenciales de la invención de la presente solicitud definidas en la reivindicación 1 y la composición del documento D1. Dicho error se da ya que el Examinador omite la siguiente característica técnica esencial en su análisis de novedad: **el componente de**

amilasa comprende al menos el 80% en peso de α -amilasa de una fuente seleccionada de un grupo que consiste en páncreas porcino y *Bacillus subtilis*.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que, a simple vista, tras el análisis de novedad realizado por el Examinador, pareciera que el rango de amilasa definido en el documento D1, es decir, 0.1% - 3%, se encuentra incluido en el rango de amilasa de la composición de la presente solicitud (0.1 – 99.5%) y que, en consecuencia, no existe ninguna diferencia en la composición y, por lo tanto, ésta hubiera sido divulgada en el arte previo. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el Examinador omitió una característica técnica esencial correspondiente a la definición de la amilasa dentro de la composición; en este sentido, la amilasa de la presente invención proviene de páncreas porcino o *Bacillus subtilis*, dicha amilasa comprende al menos 80% en peso de α -amilasa. En contraste, el documento D1 revela variantes de amilasa, en donde la amilasa a utilizar en la composición (que, de hecho, es una composición limpiadora y no para la curación de heridas de piel) proviene de *Bacillus licheniformis* que incluyen varias mutaciones específicas (párrafos [0019], [0020] y [0135]), como sigue:

“En otro aspecto, dichas enzimas amilasas incluyen alfa-amilasas derivadas de Bacillus licheniformis que tienen la secuencia ID. 5 (SEQ ID No. 5 aquí siendo equivalente a la secuencia SEQ ID No. 34 en la Patente US No. 5,958,739) o una enzima que tiene al menos el 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o incluso 99% de identidad a dicha secuencia ID. 5. Dichas alfa-amilasas tienen una o más de las siguientes mutaciones: M15T, H133Y, N188S o T, A209V o G475R.”

(Párrafos [0019], [0020] y [0135]).

Adicionalmente, debería notarse que el documento D1 se relaciona de manera clara con la limpieza de superficies y telas no de una composición de desbridación para uso en la piel, específicamente en heridas.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la invención aquí reclamada es novedosa. De hecho, en este punto es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar de manera idéntica todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser detallada para que una persona del oficio pueda usar dicha información para ejecutar o explotar la invención.² En el presente caso, la composición de desbridación de tejido de la presente invención, es diferente a la información relevada en el arte previo, por lo que la composición enseñada por esta solicitud, sin duda es novedosa frente al arte previo citado.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Sección 2.12.1

² Proceso 209-IP-2005 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

opinión del solicitante cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, me permito resaltar de manera respetuosa nuestro desacuerdo con la objeción emitida en el Oficio No. 1815, ya que, contrario a las afirmaciones del Examinador, la invención que aquí se reclama no habría podido ser derivada de manera obvia a partir de las enseñanzas del documento D2, como explicaremos a continuación:

i. En primera medida, me permito señalar que el Examinador falla en su análisis de nivel inventivo al argumentar que no se evidencia ningún efecto técnico inesperado o superior asociado a la presente invención, puesto que, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”* (subraya añadida). Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo se debe basar en la evaluación de la obviedad y no de la presentación de un efecto técnico inesperado o sorprendente.

En este sentido, me permito resaltar que la obviedad requiere que exista una expectativa razonable de éxito al realizar ciertas modificaciones al estado del arte, en consecuencia, proceder contrario al conocimiento aceptado en el campo técnico es evidencia de no obviedad. Así las cosas, me permito manifestar que los hallazgos encontrados en la invención de la presente solicitud acerca de la funcionalidad de las amilasas en comparación con las composiciones del estado del arte son sorprendentes y, en consecuencia, las composiciones aquí reclamadas son el resultado de proceder contrario al conocimiento general sin una expectativa razonable de éxito.

ii. Con el propósito de entender de mejor manera la presente invención, me permito señalar que la composición de desbridación aquí reclamada incluye un componente de amilasa y al menos un portador o excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable. Además, (1) al menos el 80% del componente de amilasa es α -amilasa y (2) si la enzima proteolítica está presente, una proporción del componente amilasa al componente de la enzima proteolítica es de al menos 10:1. **Por lo tanto, aunque se conoce que las enzimas proteolíticas digieren proteínas y las amilasas digieren almidones, la composición de desbridación se formuló de manera que incluye una cantidad sustancialmente mayor del componente de amilasa, la cual incluso podría ni estar presente en la composición.** Como puede notarse, esto es totalmente contrario a las expectativas que una persona medianamente versada en la materia podría tener al desear mejorar las propiedades de las composiciones conocidas en el estado del arte.

iii. De hecho, a partir del conocimiento en el campo técnico de la invención y antes de presentar la investigación que dio lugar a esta solicitud, la idea de maximizar la amilasa (la cual se conoce por digerir almidones) y minimizar las enzimas proteolíticas (que se conocen por digerir proteínas) en una composición para el tratamiento de la piel era completamente contraintuitiva, es decir que, un versado en la materia no habría decidido

por intuición o utilizando su conocimiento técnico en el área, aumentar la cantidad de amilasa (o incluso dejar solo amilasa) en una composición para el tratamiento de la piel, esto porque la piel está formada de proteínas y grasas, las cuales se digieren por proteasas y lipasas, respectivamente, pero la piel no contiene almidones, los cuales son el objetivo de la amilasa.

En vista de lo anterior, una persona versada en las composiciones enzimáticas para el cuidado de la piel habría considerado que la concentración de proteasa y lipasa es la característica más importante dentro de la composición, mientras que el contenido de amilasa es más o menos irrelevante. Por lo tanto, mientras que dicho versado en la materia podría haber tolerado la contaminación de amilasa al aislar la proteasa o la lipasa para utilizarlas en una formulación, no hubiera tenido ninguna motivación para incrementar la cantidad de amilasa.

iv. Ahora bien, los señalamientos anteriores, además de basarse en el conocimiento general de un versado en la materia, tienen sustento en los datos proporcionados por el documento D2, los cuales afirman que habría sido impensable minimizar o eliminar la proteasa de la composición para el tratamiento o curación de heridas. En este orden de ideas, es importante aclarar que el alcance y la forma en que se divulgan las composiciones del documento D2 indican que la composición preferida corresponde a las proporciones enzimáticas de la pancreatina, como se observa en el siguiente extracto:

“En otra modalidad, la composición terapéutica puede ser pancreatina.

En otra modalidad, la composición terapéutica puede ser una forma sólida de pancreatina.

En otra modalidad, la composición puede ser una forma cristalina de pancreatina.

(...)

En una modalidad, la composición es pancreatina. En una modalidad, una o más enzimas digestivas comprenden una o más enzimas seleccionadas del grupo que consiste en celulasas, sucrasas, maltasas y papaína. En una modalidad, una o más enzimas digestivas comprenden una o más enzimas pancreáticas. En una modalidad, una o más enzimas digestivas comprenden enzimas derivadas de porcinos. En una modalidad, la proteasa comprende quimiotripsina y tripsina. En una modalidad, una o más enzimas digestivas son derivadas, independientemente, de una fuente animal, una fuente microbiana, una fuente vegetal, una fuente fúngica o son preparadas sintéticamente. En una modalidad, la composición comprende al menos una amilasa, una mezcla de proteasas que comprenden quimiotripsina y tripsina y al menos una lipasa. En una modalidad, la proporción total de proteasas a lipasas totales (en unidades USP9) está en rangos de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En otra modalidad, la proporción de proteasas a lipasas (en unidades USP) está en rangos de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1. En otra modalidad, la proporción de proteasas a lipasa a amilasa es 7:1:4.”.

(Párrafos [0008] – [0010], [0021], [0040], [0093] y [0162] – [0401] y reivindicaciones 12, 55, 56, 80 y 81).

- v. En particular, notamos que el documento D2 se basa en y divulga ejemplos que se relacionan con la pancreatina, como se muestra en el siguiente extracto:

*“Las enzimas digestivas a ser utilizadas en las composiciones y los métodos aquí descritos incluyen, por ejemplo, enzimas pancreáticas. Hay dos tipos de enzimas pancreáticas que tienen designaciones USP: la pancreatina y la pancrealipasa. La pancreatina es una sustancia que contiene enzimas, principalmente amilasa, lipasa y proteasa, obtenidas del páncreas del cerdo *Sus scrofa* Linne var. *Domesticus* Gray (Fam. Suidae) o del ox *Bos Taurus* Linne (Fam. Bovidae). La pancreatina contiene, en cada mg, no menos de 25 unidades USP de actividad amilasa, no menos de 2 unidades USP de actividad lipasa y no menos de 25 unidades USP de actividad proteasa. Se provee más información de la pancreatina en el ejemplo 1 a continuación. En contraste, la pancrealipasa USP se refiere a un polvo amorfo de color crema que tiene un olor (carnoso) ligero, característico, pero no ofensivo, que contiene lipasa en una cantidad de no menos de 24 unidades USP/mg, proteasa en una cantidad de no menos de 100 unidades USP/mg y amilasa en una cantidad de no menos de 100 unidades USP/mg; con no más del 5% en grasa y con una pérdida de peso de no más del 5%.”*

(Párrafo [0093] de D2).

Así, es evidente que la composición del documento D2 se basa en una composición de proporciones de la pancreatina, composición que es totalmente diferente a la composición de la presente invención y que no habría podido ser derivada con el conocimiento general en el campo técnico ni a partir de las enseñanzas del documento D2.

- vi. Adicionalmente, los ejemplos del documento D2 afirman que las composiciones se relacionan a “concentración de dosis bajas, medias y altas del complejo de enzima pancreática” (es decir pancreatina), como sigue:

“El siguiente estudio se condujo para determinar la toxicidad y el perfil toxicocinético del artículo de evaluación, CM-wh001, a concentración de dosis bajas, medias y altas del complejo de enzima pancreática en una base de vaselina blanca, etc., seguido de una aplicación tópica a cada lado del dorso del conejo (...).”

(Párrafo [0163]).

Es más, los ejemplos también indican que las dosis tienen las siguientes proporciones: la proporción de proteasa a amilasa es 1:0.604 y la proporción de proteasa a lipasa a amilasa es 1:0.14:0.604. El número entero más cercano a las proporciones es 7:1:4 (7:0.98:4.2), la cual es la proporción preferida divulgada en D2 (párrafos [0021], [0038] y [0053]).

- vii. Con relación a dichas proporciones, me permito señalar que disentimos totalmente con la afirmación del Examinador relacionada con que, dentro de los posibles rangos de las enzimas mencionadas, se guarde la proporción amilasa-enzima proteolítica de 10:1, puesto que, si bien el documento D2 indica que se pueden emplear máximo 400000U de amilasa, mínimo 25U de proteasa y mínimo 2 unidades de lipasa (Pág. 2,

párr. [0030]), un versado en la materia entendería que, en el contexto de la divulgación del documento D2, a pesar de que la cantidad de cada una de las enzimas pueda incrementarse, se prefiere que se mantengan las proporciones anteriormente mencionadas, es decir; proteasa:lipasa:amilasa 7:1:4, es decir, que en ningún caso la proporción de amilasa es superior a la de la proteasa (enzima proteolítica). Adicionalmente, el documento D2 en ningún párrafo ni ningún ejemplo, desarrolla una composición en la cual pueda demostrar que una composición de solo amilasa o teniendo amilasa como componente mayoritario y principal, tenga efecto en la curación de heridas en la piel.

viii. Ahora bien, adicionalmente al presente memorial, me permito adjuntar el documento “*US Pharmacopeia*”, que corresponde a una monografía de la pancreatina y pancrelipasa. Concretamente, la monografía de la pancreatina indica que, por cada mg, la pancreatina incluye no menos de 25 unidades USP de actividad amilasa, no menos de 2.0 unidades USP de actividad lipasa y no menos de 25 unidades USP de actividad proteasa. La monografía de la pancrelipasa indica que, por cada mg, la pancrelipasa incluye no menos de 100 unidades USP de actividad amilasa, no menos de 24 unidades USP de actividad lipasa y no menos de 100 unidades USP de actividad proteasa. Dichos valores de las monografías y de los ejemplos aparecen frecuentemente en los límites inferiores de la proteasa, lipasa y amilasa divulgada en el documento D2.

En este sentido, debería notarse que, el documento D2 no discute o profundiza acerca de la proporción amilasa:proteasa o amilasa:lipasa, de hecho, el documento D2 discute las proporciones proteasa:lipasa (párrafos [0021], [0094]). Este documento incluye amplios rangos de proteasa, lipasa y amilasa. Sin embargo, en cualquiera de las cantidades específicas de proteasa, lipasa y amilasa divulgadas, hay más proteasa presente que lipasa (párrafos [0176] – [0178]). De hecho, como se mencionó anteriormente, corresponde a la proporción específica presente en la pancreatina (párrafo [0093]). Por lo tanto, un versado en la materia, con base en el documento D2 entendería que este sugiere que la amilasa no es una variable importante para las composiciones, lo que tiene sentido para dicho versado en la materia y su conocimiento técnico en el campo, porque la proteasa y la lipasa son enzimas digestivas que digieren proteínas y grasas, componentes del tejido humano. Con base en lo anterior, es posible afirmar que, antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, era bastante inesperado que la amilasa, que digiere carbohidratos, fuera útil particularmente para el tratamiento de tejido necrótico. En consecuencia, es evidente que el documento D2 se dirige a una composición de curación de heridas que puede incluir proteasa, lipasa y amilasa y, aun cuando divulga algunos rangos amplios, una persona versada en la materia reconocería que ***el documento D2 se basa en un estudio conducido usando varias dosis de pancreatina.***

ix. En conclusión, después de analizar el documento D2 y cada uno de los valores de pancreatina y pancrelipasa, es claro que:

- 1) los ejemplos del documento D2 se basan en la pancreatina (párrafos [0093] y [0163]),

2) los rangos divulgados en el documento D2 se basan en la pancreatina de los ejemplos, la monografía de la pancreatina y la monografía de la pancrelipasa (párrafos [0021] – [0024] y [0031] – [0038] y [0044] – [0050] y [0053] – [0057] y [0102] – [0104] y [0176] – [0178]), y

3) cuando el documento D2 considera la variación de los componentes de pancreatina/pancrelipasa, sólo evalúa la proporción de proteasa a lipasa.

Por lo tanto, la aproximación del documento D2 es consistente con el conocimiento en el arte porque esas enzimas son utilizadas para digerir proteínas y grasas. ***En cada caso, los ejemplos del documento D2 son enseñanzas lejanas de la proporción de amilasa a proteasa de al menos 10:1 aquí reclamada.***

Además, a pesar de que la proporción de amilasa a proteasa no se calcula en el documento D2, un versado en la materia estaría en la capacidad de realizarlo con base en los ejemplos allí divulgados, los cuales incluyen una proporción de amilasa a proteasa de 4:7 (o 0.57:1) (párrafos [0021], [0038], [0058]), una proporción de 0.60:1 (párrafos [0022] – [0024] y [0102] – [0104]), una proporción de 0.7:1 ([0031] – [0033]) y otras en los mismos rangos generales de 0.5:1 a 0.7:1. ***En cada ejemplo, la proporción de amilasa a proteasa es significativamente menor de 1:1. Por lo tanto, las enseñanzas del documento D2 son lejanas de la proporción de amilasa a proteasa de al menos 10:1 y no hay ninguna enseñanza allí que sugiera modificar dicha proporción para incluir una cantidad sustancialmente mayor de amilasa que de proteasa.***

x. Ahora bien, es evidente que el Examinador, de manera errónea y haciendo uso de una evaluación en retrospectiva, que está prohibida de acuerdo con la guía anteriormente mencionada, afirma que los rangos reclamados son simplemente el resultado de una optimización y que un versado en la materia, teniendo como base únicamente el documento D2, estaría motivado a cambiar las proporciones entre la amilasa y otras enzimas proteolíticas de manera obvia o evidente. Sin embargo, como hemos argumentado a lo largo del presente memorial, el documento D2 se enfoca de manera clara en el contenido de proteasas y lipasas y no considera que la amilasa sea un componente importante de las preparaciones allí divulgadas. Adicionalmente, el documento D2 se enfoca en composiciones donde la cantidad de proteasa es casi el doble de la cantidad de amilasa. Por lo tanto, contrario a la afirmación del Examinador, **no existe tal enseñanza o sugerencia en las referencias citadas que divulgue o insinúe el uso de proporciones altas de amilasa en relación con la proteasa.** Por el contrario, un versado en la materia, con base en su conocimiento técnico y las enseñanzas del documento D2, habría incrementado la cantidad de proteasa y hubiera minimizado la cantidad de amilasa (si estuviera presente) en dichas composiciones de desbridación.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es evidente que un versado en la materia **no** habría derivado la composición que aquí se reclama de manera obvia con base en su conocimiento técnico y la divulgación del documento D2, por lo tanto, la presente invención debería ser considerada inventiva.

xi. Por otra parte, si bien, el Artículo 18 de la Decisión 486/2000 no contempla la presentación de un efecto técnico como argumento para la identificación del nivel inventivo, la guía de su despacho, mencionada anteriormente, sí señala que un efecto técnico es un indicio de nivel inventivo, por lo que, a continuación, me permito explicar el efecto técnico sorprendente que resultó en la realización de la presente invención.

Como se discutió previamente, antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, era bastante inesperado que la amilasa, que digiere carbohidratos, fuera útil particularmente para el tratamiento de tejido necrótico, teniendo en cuenta que los componentes mayoritarios de la piel son lípidos y proteínas. De hecho, los inventores se sorprendieron al notar que la amilasa es efectiva para el uso en la desbridación de tejido necrótico. Incluso, motivados por este hallazgo, decidieron llevar más lejos los experimentos para demostrarse a sí mismos que el efecto no era el resultado de la contaminación con enzimas proteolíticas. Estos experimentos se muestran en la descripción de la presente solicitud y se relacionan con los experimentos de digestión de gel de colágeno, como se muestra a continuación:

“la β -amilasa mostró alguna actividad en digerir piel de cerdo basado en su capacidad para actuar sobre los mismos substratos como α -amilasa, pero con diferentes mecanismos catalíticos, mientras la γ -amilasa No 1 y No 2 no fueron efectivas en este modelo de desbridación.

En la Tabla 2 se enumeran los efectos de diversas actividades y excipientes en la eficacia de desbridación de α -amilasa No 1 con piel de cerdo hervida. (...) Se observa que la consistencia de la formulación afecta la eficacia de la desbridación de amilasa. La adición de regulador DPBS parece mejorar la eficacia de desbridación en comparación con α -amilasa en agua, mientras que el aceite mineral reduce en gran medida la eficacia de la desbridación, presumiblemente debido a la falta de agua para actividad y solubilidad enzimáticas”.

(Páginas 60 – 62).

De acuerdo con lo anterior, una comparación de las propiedades reológicas del colágeno tratado demostró que (1) la proteasa licuó completamente el gel de colágeno y (2) que el gel de colágeno tratado con α -amilasa no exhibió digestión.

El modelo del complejo también confirmó dichos resultados:

*“En la Tabla 3 se describen combinaciones de α -amilasa y β -amilasa utilizando α -amilasa bacteriana de *Bacillus subtilis* (α -amilasa No 6) en conjunto con β -amilasa derivada de plantas. En este modelo, la mayor cantidad de β -amilasa parece impedir la digestión general de la piel de cerdo hervida.”.*

(Página 63).

Este estudio permite establecer que el efecto de desbridación de la amilasa no es el resultado de la contaminación con enzimas proteolíticas.

Teniendo claro que, en efecto, la amilasa no estaba contaminada con cantidades suficientes de enzima proteolítica para digerir proteínas, los inventores procedieron a revisar los resultados de digestión, como se observa en la tabla 3:

Tabla 3. Eficacia de desbridación ex vivo de piel de cerdo hervida mediante α -amilasa No 6 con β -amilasa en agua

Formulación	Relación de formulación (% en peso)	Formulación (Unidades)	% digerido
H ₂ O/ α -amilasa #6	99,66/0,34	1g/250U	79,20%
H ₂ O/ α -amilasa #6/ β -amilasa	96,6/0,34/3, 1 6	1g/250U/1 3 1U	53,70%
H ₂ O/ α -amilasa #6/ β -amilasa	99,32/0,34/0,34	1g/250U/14U	72,30%

(Página 63).

En estos experimentos se utilizó piel de cerdo hervida como una simulación de tejido (necrótico) desvitalizado presente durante la desbridación. Además, como puede observarse en las Tablas 1 – 6, las composiciones de amilasa fueron capaces de digerir efectivamente la piel de cerdo hervida. Debería notarse además que, la α -amilasa #2, la cual incluye una mayor impureza de proteasa (0.2% en peso vs 0.05% en peso) en comparación con la amilasa #3, que de hecho resultó ligeramente peor, lo cual refuerza la conclusión de que la actividad de desbridación de amilasa no es el resultado de la contaminación de proteasa.

Estos resultados son inesperados, considerando que la amilasa cataliza la hidrólisis de almidones en azúcares, mientras que las proteasas son enzimas que empiezan el catabolismo de proteínas mediante la hidrólisis de enlaces peptídicos que unen a los aminoácidos en una cadena polipeptídica. **De hecho, mientras que es convencional utilizar enzimas proteolíticas para el tratamiento de la piel, es bastante inesperado descubrir que las amilasas pueden ser efectivas para el uso en composiciones de desbridación.**

Además, como se mencionó antes, el documento D2, en cualquiera de las cantidades específicas de proteasa, lipasa y amilasa que divulga, siempre incluye más proteasa presente que lipasa (por ejemplo, párrafos [0176] – [0178]). De hecho, como se explicó anteriormente, el documento D2 reclama la proporción específica presente en la pancreatina (párrafo [0093]). Adicionalmente, todos los ejemplos se basan en un “concentrado enzimático alto en proteasa”, el cual ilustra que el documento D2 enseña que la proteasa es la enzima importante (párrafo [0175]).

Por lo tanto, un versado en la materia interpretaría que D2 es una divulgación de que la pancreatina es útil para facilitar la curación de heridas y que la proteasa es el componente más importante de la pancreatina, la cual también incluye lipasa y proteasa.

No hay nada en el documento D2 que contradiga o cambie el conocimiento de que la amilasa es un componente menor en las composiciones para la curación de heridas.

xii. Por lo anterior, es evidente que la composición que aquí se reclama presenta un efecto técnico sorprendente e inesperado, puesto que, al momento de presentar esta solicitud, un versado en la materia **no hubiera esperado** que la amilasa funcionara como componente único o mayoritario en composiciones para la desbridación de tejidos; y, en consecuencia, puede concluirse que la presente invención cuenta con un indicio de nivel inventivo, relacionado con el efecto técnico sorprendente e inesperado aquí discutido.

xiii. En conclusión, las composiciones de la presente solicitud no habrían podido ser derivadas de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2 ni a partir del conocimiento general de un versado en la materia y, por lo tanto, la presente invención es novedosa e inventiva.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Monografías pancreatina y pancrelipasa.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41