



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 LA PATENTE
**ANTICUERPO PARA SESGAR PROPORCIONES
DE SEXOS Y MÉTODOS DE USO DEL MISMO**
EXPEDIENTE No. : NC2016/0001017

FERNANDO TRIANA SOTO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, de acuerdo con el documento de poder que reposa en este expediente y que me faculta para actuar en calidad de apoderado de **UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION**, con domicilio en la ciudad de Knoxville, Tennessee, Estados Unidos de América, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 4249, para lo cual me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

- 1.1. En el punto número 3 del oficio No. 4249 es señalado: *“No se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones presentadas el 24 de abril de 2017 mediante radicado NC2016/0001017, puesto que no se pagó la tasa de modificación voluntaria correspondiente y amplían la materia inicialmente presentada, teniendo en cuenta que se reclama un sistema para la esterilización por electrólisis de contenidos de recipientes cerrados, así como un método y un recipiente para la esterilización, materia que no corresponde con el objeto de la presente solicitud.”*

Respetuosamente, el solicitante hace énfasis en que las afirmaciones efectuadas por el examinador son absolutamente erradas y no corresponden a los eventos que hayan tenido lugar en el caso de la referencia, puesto que el día 24 de abril de 2017 no se presentó una modificación a las reivindicaciones.

La única modificación realizada al set de reivindicaciones fue radicada el día 8 de marzo de 2017, junto a la respuesta del requerimiento de forma. Dicha modificación no fue voluntaria, sino el resultado de los cambios solicitados por ese despacho en la acción oficial de forma No. 12753, la que en su parte final señaló: *“Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contiene más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional (...)*”. Negrilla fuera del texto.

Adicionalmente, las reivindicaciones modificadas el día 8 de marzo de 2017, no amplían el objeto divulgado originalmente y cumplen a cabalidad con las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Aun cuando el examen de patentabilidad en el que se fundamenta el oficio No. 4249 toma en consideración las reivindicaciones 1 a 16 radicadas el 8 de marzo de 2017 bajo el número NC2016/0001017, consideramos necesario aclarar en esta respuesta que lo indicado en el punto 3 del mencionado oficio no es aplicable a éste asunto.

1.2. Materia no considerada una invención

Calle 93B No. 12-48 P. 4, Bogotá D.C., 110221, Colombia
Tels.: (57-1) 601 9660 – 621 5810 Fax: (57-1) 611 4209 – 635 1914
E-mail: tum@tumnet.com Website: <http://www.tumnet.com>



- El examinador señala que el objeto de las reivindicaciones 1 a 9 y 13 a 16 no se considera una invención de acuerdo con el artículo 15, toda vez que corresponde a material biológico existente en la naturaleza o aquel que puede ser aislado y a un proceso biológico natural. Las reivindicaciones 1, 3 y 4 reclaman una proteína que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4 y 9 a 16, las cuales corresponden a proteínas aisladas de la naturaleza pertenecientes a las especies *Bos indicus*, *Bos taurus* y *Pantholops hodgsonii*. Como evidencia de lo anterior, se presentan a modo de ejemplo los alineamientos de las Figuras 1 a 3. Así mismo, el gen reclamado en la reivindicación 2 que codifica dicha proteína, también corresponde a material biológico existente en la naturaleza.

Respetuosamente, el solicitante difiere de las afirmaciones del examinador, toda vez que la SEQ ID No: 4 como se establece en las reivindicaciones independientes no es en realidad una secuencia de aminoácidos derivada por secuenciación de una proteína nativa aislada, como se afirma en la acción oficial.

Por el contrario, la SEQ ID NO: 4 es una secuencia de aminoácidos predicha de una proteína LOC Taurus no clasificada LOC781191. Es decir, la SEQ ID NO: 4 es una secuencia de aminoácidos **predicha por análisis computacional automatizado de una proteína que se ha derivado de una secuencia genómica obtenida utilizando un método de predicción de genes**: Gnomon, respaldado por evidencia de EST. Ver la información del ANEXO 1, adjunto a esta comunicación, para Gene ID 781191; NCBI, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894. Generar proteínas de longitud completa usando *Escherichia coli* (ver Ejemplos 7, páginas 29-32 y Ejemplo 8, páginas 32-33 de la descripción) o sistemas biológicos artificiales, donde la síntesis y purificación de una proteína GX1-E se lleva a cabo usando un sistema de expresión de proteína de mamífero In Vitro (ver Ejemplo 9, páginas 33-36 de la descripción), la secuencia de nucleótidos de la proteína hipotética (SEC ID N°: 5) **se modificó para incluir secuencias de nucleótidos adicionales con el fin de fabricar un clon de ADNc** (véanse las páginas 29 a 33). Evidencia de tal inclusión se encuentra en el ejemplo 7, página 32, líneas 2 a 8, donde se establece “El análisis de computadora coincidió con las secuencias de péptido de la secuencia de proteína GX1-E con 86% de cobertura (ver la figura 7; 98/114 aminoácidos coincidentes, las áreas gris claro indicaron la ubicación de coincidencia de péptido y las áreas gris oscuro indicaron la identificación de aminoácidos modificado)”. Énfasis fuera del texto original.

Ninguna secuencia de nucleótidos existente en la naturaleza tiene la secuencia de nucleótidos adicionados para producir el clon de ADNc. Estos clones de ADNc, que incluyen las secuencias de nucleótidos adicionales son diferentes de cualquier secuencia de nucleótidos nativa, y fueron los que se usaron para sintetizar mediante **proteína in vitro que sería estructuralmente distinta de cualquier proteína encontrada en la naturaleza**. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO: 4 no es de hecho la de una proteína nativa**, sino que es una secuencia artificial extrapolada de una proteína hipotética.

Sumado a lo anterior, el solicitante hace énfasis en que las SEQ ID Nos: 9-16 **son alternativas predichas a SEQ ID NO: 4**, seleccionadas de la base de datos NCBI por su homología con SEQ ID NO: 4. Vea el Ejemplo 10, páginas 36 -37 de la



descripción. Es decir, las secuencias variantes (a SEQ ID NO: 4) se identificaron por el software BLASTNP (NCBI) como que tenían al menos 79% de homología con SEQ ID NO: 4. Se encontró que las secuencias derivadas de *Pantholops hodsonnii* (SEQ ID Nos: 13 y 14) tenían 81% y 79% de identidad, respectivamente con SEQ ID NO: 4. Se encontró que las secuencias derivadas de Bos Taurus (SEQ ID Nos: 9, 10, 11, 12, 15 y 16) tenían un 98%, 92%, 99%, 90%, 85% y 82% de homología con SEQ ID NO: 4. Por lo tanto, las SEQ ID Nos: 9-16 son asimismo secuencias artificiales que tienen diversos grados de homología con la secuencia de aminoácidos artificial expuesta en SEQ ID NO: 4.

Por lo tanto, las secuencias de aminoácidos y nucleótidos expuestas en las reivindicaciones son artificiales, es decir, no son derivadas de la secuenciación de ninguna proteína nativa aislada, y por tanto deben ser consideradas una invención a la luz de la Decisión 486.

- El examinador agrega que las reivindicaciones 5 a 9 reclaman un método para proporcionar un anticuerpo que comprende inmunizar un huésped con una proteína que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4 y 9 a 16. Teniendo en cuenta que no se menciona el huésped a inmunizar y que las secuencias 4 y 9 a 16 corresponden a proteínas tal como se encuentran en la naturaleza, el proceso de generación de un anticuerpo contra dichas secuencias por parte del huésped corresponde a un proceso biológico que se asocia con la respuesta inmunológica innata del individuo. De la misma manera, los anticuerpos reclamados en las reivindicaciones 13 a 16 corresponden a anticuerpos tal y como se encuentran en la naturaleza generados por el huésped en su respuesta inmune a dichas proteínas.

Como se evidenció anteriormente, **las SEQ ID Nos: 4 y 9-16 no corresponden a proteínas encontradas en la naturaleza.** Por tanto, es incorrecto afirmar que unos anticuerpos generados contra una proteína desarrollada In Vitro, la cual es inyectada en conejo o ratón puedan ser considerados materia existente en la naturaleza.

Además, como se establece en la descripción de la presente solicitud, los anticuerpos policlonales se generaron en un huésped de conejo o ratón (véanse la línea 10 de la página 15 a la línea 4 de la página 16, líneas 4 – 20 de la página 17 de la descripción, líneas 12 – 25 de la página 32 de la descripción).

Con todo respeto, el solicitante hace énfasis en que por ninguna razón un conejo o un ratón son inoculados en la naturaleza con la proteína GX1, no existe la más remota posibilidad que tales animales generen de forma espontánea antisueros que comprendan anticuerpos contra múltiples antígenos de péptido para la proteína GX1, pues la proteína GX1 y en especial, la proteína con la secuencia de amino ácidos **SEQ ID Nos: 4 y 9-16 no existen en la naturaleza y son el resultado de un desarrollo humano efectuado in vitro.**

En consecuencia, el método de las reivindicaciones 5 a 9 no puede ser considerado un método natural o que ocurre de manera espontánea en la naturaleza, como incorrectamente afirma el examinador, y que los anticuerpos monoclonales y policlonales de las reivindicaciones 13 a 16 puede ser considerados materia existente en la naturaleza, no solo porque el antígeno utilizado para inducir la producción de dichos anticuerpos no existía en la naturaleza, y tuvo que ser desarrollado por el



hombre, sino porque en la naturaleza los animales no se inyectan de forma natural con una proteína específica y porque, por definición, un anticuerpo monoclonal no es materia producida en la naturaleza sino el resultado de un complejo procedimiento efectuado en un laboratorio.

1.3. Claridad de las reivindicaciones

- La reivindicación 10 no es clara, concisa y carece de sustento porque se refiere a la inmunización de "un huésped", sin definir el huésped, lo cual abarca una cantidad de posibilidades que exceden lo desarrollado por el solicitante, teniendo en cuenta que en el capítulo descriptivo sólo se demuestra la inmunización de conejos con los péptidos. Adicionalmente, emplea la expresión "esperma", por lo que no es claro si se refiere a espermatozoides o a otros componentes del esperma. Por otra parte, se evidencia que el objeto de la solicitud no corresponde a un método para proporcionar un anticuerpo, sino a un método *in vitro* para identificar células de esperma que contienen cromosomas X o para separar células de esperma que contienen cromosomas X de poblaciones mixtas de células esperma, donde dicho método comprende contactar una muestra de esperma de mamífero con un anticuerpo que se une a una proteína que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4 y 9 a 16 y detectar la unión del anticuerpo. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y sustituir el término "esperma" por espermatozoide. De igual forma, se le recuerda al solicitante que un método se caracteriza indicando la secuencia lógica de etapas y las condiciones técnicas en que se llevan a cabo.

El solicitante ha modificado la reivindicación 10 para reemplazar el término "esperma" por "espermatozoide", tal como sugiere el examinador.

En cuanto a especificar el tipo huésped empleado para producir el anticuerpo para identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos, el solicitante considera que esta es una información no relevante, pues el éxito del método no depende del huésped empleado y el tipo de huésped no es una característica que le aporte novedad al método reivindicado. Como bien se expresa en la reivindicación 10, la esencia de la invención está en la inmunización con una composición de péptido antigénico que comprende péptidos naturales o sintéticos seleccionados del grupo que consiste de SEC ID Nos: 1, SEC ID Nos: 2 y SEC ID Nos: 3.

Sumado a lo anterior, el solicitante insiste en el hecho en que el método que se define en la reivindicación 10 es el método para **producir un anticuerpo** capaz de identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos. Aunque el objetivo final de producir dicho anticuerpo es permitir la identificación de una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos, la inmunización del huésped con una composición de péptido antigénico que comprende péptidos naturales o sintéticos seleccionados del grupo que consiste de SEC ID Nos: 1, SEC ID Nos: 2 y SEC ID Nos: 3, que son los pasos que se incluye en la reivindicación 10, no puede ser considerado un método para identificar la población de espermatozoides ni para sesgar la proporción de sexo de mamíferos, como sugiere el examinador, pues el resultado del método que se define en la actual reivindicación 10 es un anticuerpo.



Siendo así, el objeto que se debe señalar en el preámbulo de la reivindicación en cuestión es un método para **producir un anticuerpo** capaz de identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos, tal como se indica actualmente, y no un método *in vitro* para identificar células de esperma que contienen cromosomas X o para separar células de esperma que contienen cromosomas X de poblaciones mixtas de células espermatozoides.

1.4 Claridad de la descripción.

- El examinador señala que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, puesto que se reclama un método para proporcionar un anticuerpo capaz de identificar una población de células de esperma de mamífero que contiene cromosomas X, sin embargo, no se describen las etapas y condiciones técnicas para obtener dicho anticuerpo y sólo se menciona la inmunización de conejos con los péptidos. La descripción tampoco divulga la estructura del anticuerpo que se une a la proteína GX1. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

El solicitante manifiesta su desacuerdo con las afirmaciones del examinador en relación con la descripción de la solicitud, puesto que el Ejemplo 2 de las páginas 15 a 19 describe en detalle la metodología de las reivindicaciones 10 a 12, utilizada para obtener y validar el anticuerpo de las reivindicaciones 13 a 16.

1.5 Dibujos y secuencias

- El examinador señala que atendiendo a que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital de acuerdo con el estándar ST25.

En respuesta a este requerimiento, por favor encuentre adjunto a esta comunicación el listado de secuencias en el formato indicado.

1.6 Examen de Patentabilidad

- Según la acción oficial, el documento US2009/208977, en adelante documento D1, y el documento WO2010/150013, en adelante documento D2, afectan el nivel inventivo del método definido en las reivindicaciones 10 a 12.

El solicitante manifiesta su desacuerdo con esta situación, puesto D1 no parece enseñar ninguna secuencia de nucleótidos o aminoácidos similar o idéntica a las SEQ ID Nos: 4 y 9-16 del solicitante. Por lo tanto, ninguna enseñanza de la referencia sugiere que se esperaría que cualquier anticuerpo provocado por D1 sea estructural o funcionalmente similar al anticuerpo reivindicado por el solicitante, o que se esperaría que se uniera a un epítipo o epítipos proteicos similares.

Asimismo, D2 no parece enseñar ninguna secuencia de nucleótidos o aminoácidos similar o idéntica a las SEC ID N°s: 4 y 9-16 del solicitante. Por lo tanto, ninguna



enseñanza de la referencia sugiere que se esperara que cualquier anticuerpo provocado por D2 sea estructural o funcionalmente similar al anticuerpo reivindicado por el solicitante, o que se esperaría que se uniera a un epítipo o epítopos proteicos similares.

La única característica común es que las referencias D1 y D2 dependen de los anticuerpos generados para proteínas unidas a células portadoras de cromosomas X. Sin embargo, en ausencia de una prueba que demuestre que las secuencias de aminoácidos utilizadas para generar los anticuerpos son las mismas, o al menos similares a las secuencias definidas en la presente invención, es imposible afirmar que una persona versada en la materia pudiera derivar del estado de la técnica un método para producir anticuerpos basados en una secuencia que no había sido reportada con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud bajo estudio.

En vista que las secuencias reportadas en la presente solicitud son nuevas e inventivas, no existe ninguna posibilidad de que una persona versada en la materia pensara en desarrollar un método para producir anticuerpos a partir de la inmunización de huésped con unas secuencias no conocidas, y menos aún, se podría considerar obvio desarrollar anticuerpos contra un epítipo que no había sido reportado.

El hecho que D1 y D2 hubieran reportado otras secuencias de aminoácidos que permiten la producción de anticuerpos capaces de identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos, no hace que sea obvio un método para producir **unos anticuerpos distintos a partir de unos epítopos diferentes de los reportados en D1 o en D2**, aun cuando los anticuerpos reivindicados y los divulgados en D1 y D2 tena la misma finalidad.

Respetuosamente se hace énfasis en que el objeto de las reivindicaciones 10 a 12 no es un método para identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos, como mal ha interpretado el examinador, sino un método para **producir un anticuerpo** capaz de identificar una población de células de espermatozoides de mamífero que contiene cromosomas X y/o sesgar la proporción de sexo de mamíferos. Siendo así, ni el epítipo, ni el anticuerpo ni el método para producirlo mediante la inmunización de un huésped con dicho epítipo novedoso e inventivo, de ninguna manera es obvio para ningún técnico versado en la materia.

2. Anexo

- 2.1 Documento Gene ID 781191; NCBI, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, que acredita que la SEQ ID NO: 4 es una secuencia de aminoácidos predicha de una proteína LOC Taurus no clasificada LOC781191.
- 2.2 El listado de secuencias en el formato indicado.
- 2.3 El nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.



Es pertinente señalar que simultáneo con la presentación de esta respuesta, se procede con el pago de las tasas oficiales por concepto de un nuevo examen de patentabilidad, conforme con la modificación realizada en las reivindicaciones.

3. Petición

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente de invención para la presente solicitud, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,

FERNANDO TRIANA SOTO
C.C. No. 79.154.036 de Bogotá
T.P.A. 45.265 de Min. Justicia