

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

Señor(a)
UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“PROTEÍNA Y MÉTODO PARA IDENTIFICAR UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE ESPERMA DE MAMÍFERO QUE CONTIENE CROMOSOMAS X”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/016589

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de febrero de 2015.

PRIORIDAD(ES): US 61/942,020 19 de febrero de 2014.

US 62/065,797 20 de octubre de 2014.

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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la prioridad de fecha 19 de febrero de 2014 para las reivindicaciones referentes a las SEQ ID NO: 1 a 5; pero no para las reivindicaciones que se refieren a las SEQ ID NO: 6 a 8 porque éstas no están contenidas en la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para dichas reivindicaciones, la fecha de determinación del estado de la técnica será el 20 de octubre de 2014, por su parte, para las reivindicaciones que se refieren a la SEQ ID NO: 9 en adelante, la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 11 de marzo de 2019, bajo el número NC2016/0001017, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2016/0001017 del 11 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar métodos mejorados para sexar el esperma de mamíferos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos para seleccionar y/o alterar una población particular de esperma de mamíferos para subsecuentemente sesgar la proporción de sexo de mamíferos. Los métodos incluyen proporcionar anticuerpos específicos para un marcador de células de esperma indicativos de la presencia de un cromosoma X, para su uso en dicho sesgo y selección.

4. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **7582** de **31 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

El objeto de las reivindicaciones 1 a 16 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que corresponde a material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado y a un proceso biológico natural.

Las reivindicaciones 1 a 4 reclaman una proteína de célula de esperma que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 4 y 9 a 16 o secuencias que tienen al menos 85% de homología con las mismas, las cuales son codificadas por una secuencia de nucleótidos seleccionada de las SEQ ID NO: 9 y 17 a 24. De acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo, la SEQ ID NO: 5 corresponde a una secuencia de ARN derivada de esperma de toro (Ejemplo 1 del radicado NC2017/0001017 del 19 de agosto de 2016) y la SEQ ID NO: 4 corresponde a la secuencia de proteína derivada de la secuencia de ADN (Ejemplo 2 del radicado NC2017/0001017 del 19 de agosto de 2016), por lo que corresponden a material biológico existente en la naturaleza. De igual manera, esto se evidencia en los alineamientos de las Figuras 1 y 2.

Figura 1 Blastp (NCBI) de la secuencia SEQ ID NO: 4 de la presente solicitud (Query 1) con la proteína no caracterizada LOC109554999 de *Bos indicus*

Download ▼ GenPept Graphics				
PREDICTED: uncharacterized protein LOC109554999 [Bos indicus]				
Sequence ID: XP_019811117.1 Length: 114 Number of Matches: 1				
▶ See 15 more title(s)				
Range 1: 1 to 114 GenPept Graphics ▼ Next Match ▲ Previous Match				
Score	Expect	Identities	Positives	Gaps
374 bits(844)	2e-120	114/114(100%)	114/114(100%)	0/114(0%)
Query 1	MTKRTGKPGSRVVRKHLPPVTRDKRMKTSSQLRPPKNVKVARASARVNNHLRAKLTKKT			60
Sbjct 1	MTKRTGKPGSRVVRKHLPPVTRDKRMKTSSQLRPPKNVKVARASARVNNHLRAKLTKKT			60
Query 61	SQKPPTTRNLRKNGGSKLCSQCKVNEELNQNGPEEVPESVEIPVIPAGPVGSG			114
Sbjct 61	SQKPPTTRNLRKNGGSKLCSQCKVNEELNQNGPEEVPESVEIPVIPAGPVGSG			114

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

Figura 2 Blastn (NCBI) de la secuencia SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud (Query 1) con la secuencia de mRNA LOC109554999 de *Bos indicus*

Download ▾ GenBank Graphics				
PREDICTED: Bos indicus uncharacterized LOC109554999 (LOC109554999), mRNA				
Sequence ID: XM_019955558.1 Length: 659 Number of Matches: 1				
Range 1: 97 to 659 GenBank Graphics ▾ Next Match ▲ Previous Match				
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1040 bits(563)	0.0	563/563(100%)	0/563(0%)	Plus/Plus
Query 1	ATGAGGGTGTGCTCCCTGGGGAGGGGTATATAGCGGTGCTCAGGGGCTCTGGAGCAG	60		
Sbjct 97	ATGAGGGTGTGCTCCCTGGGGAGGGGTATATAGCGGTGCTCAGGGGCTCTGGAGCAG	156		
Query 61	ACCACTGGGAGGCCTCAAAATGACTAAGCGGACTGGGAAGCCCAAGGCTCCAGAGTAGT	120		
Sbjct 157	ACCAC TGGGAGGCCTCAAAATGACTAAGCGGACTGGGAAGCCCAAGGCTCCAGAGTAGT	216		
Query 121	TAGGAAACACCTGCCTCCTGTTACCGGGACAAAAGGATGAAGACCTCCTCTCAACTGAG	180		
Sbjct 217	TAGGAAACACCTGCCTCCTGTTACCGGGACAAAAGGATGAAGACCTCCTCTCAACTGAG	276		
Query 181	GCCCCCAAAAATGTCAAGGTGGCCAGGGCAAGTGGGAGAGTGAATAATCACCTTCGGGC	240		
Sbjct 277	GCCCCCAAAAATGTCAAGGTGGCCAGGGCAAGTGGGAGAGTGAATAATCACCTTCGGGC	336		
Query 241	AAAGCTGACCAAGAAAACCTTCTCAGAAACCAACCACCAAGGAACCTTAGAAAAACGG	300		
Sbjct 337	AAAGCTGACCAAGAAAACCTTCTCAGAAACCAACCACCAAGGAACCTTAGAAAAACGG	396		
Query 301	AGGCTCAAAGCTCTGTAGCCAGTGTGCAAGGTGAATGAAGAGCTGAATCAGAACGGACC	360		
Sbjct 397	AGGCTCAAAGCTCTGTAGCCAGTGTGCAAGGTGAATGAAGAGCTGAATCAGAACGGACC	456		
Query 361	AGAGGAGGTCCAGAGAGTGTGGAGATCCTGTATTCCAGCGGGACCGGTGGGCAGCCA	420		
Sbjct 457	AGAGGAGGTCCAGAGAGTGTGGAGATCCTGTATTCCAGCGGGACCGGTGGGCAGCCA	516		
Query 421	GTGACTTGAAAGGCATGGCTCGAGACCTCAGAATTCTTCGGGGCTTGGCGCTGAGTACT	480		
Sbjct 517	GTGACTTGAAAGGCATGGCTCGAGACCTCAGAATTCTTCGGGGCTTGGCGCTGAGTACT	576		
Query 481	GGCCAACAGTACAGACGTGACTATTATACCAACTCCATACATTAAGAATGAAAAGAAAAT	540		
Sbjct 577	GGCCAACAGTACAGACGTGACTATTATACCAACTCCATACATTAAGAATGAAAAGAAAAT	636		
Query 541	AAAATCAACCTGATGTGAAATTA	563		
Sbjct 637	AAAATCAACCTGATGTGAAATTA	659		

Por su parte, 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. Dado que las reivindicaciones no mencionan el huésped a inmunizar y que las SEQ ID NO: 4 y 9 a 16 son derivadas de toro o antílope (en el caso de las SEQ ID NO: 13 y 14), la producción de anticuerpos en estos organismos contra dichas proteínas corresponde a un proceso biológico natural, asociado con la respuesta inmunológica innata.

De igual manera, las reivindicaciones 10 a 12 reclaman un método para proporcionar un anticuerpo que comprende inmunizar un huésped con una composición que comprende péptidos seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 3. A pesar de que se menciona la inmunización con una composición, los anticuerpos se dirigen específicamente a los péptidos de SEQ ID NO: 1 a 3 y, teniendo en cuenta que dichos péptidos corresponden a secuencias que se encuentran comprendidas en la SEQ ID NO: 4, y dado que las reivindicaciones no mencionan un huésped específico, en el caso en el que el huésped sea bovino, este método corresponde a un proceso biológico natural.

Asimismo, los anticuerpos reclamados en las reivindicaciones 13, 15 y 16 corresponden a auto anticuerpos generados por el huésped en su respuesta inmune a las proteínas o péptidos. De la misma manera, el anticuerpo reclamado en la reivindicación 14, cuando el anticuerpo es derivado de un bovino, tampoco es patentable de acuerdo con el artículo citado.

5. De la solicitud de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

5.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2016/0001017 el 8 de marzo de 2017 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “PROTEÍNA Y MÉTODO PARA IDENTIFICAR UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE ESPERMA DE MAMÍFERO QUE CONTIENE CROMOSOMAS X”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 10 no es concisa porque no menciona el huésped a inmunizar y sólo se refiere al mamífero del cual provienen los espermatozoides, por lo cual la reivindicación incluiría organismos no explorados por el solicitante y que exceden lo desarrollado. Se sugiere definir el huésped mediante una generalización razonable de lo probado en el capítulo descriptivo, donde se evidencia la inmunización de conejos y ratones.

5.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- 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 reclaman anticuerpos monoclonales, pero no se presentan pruebas técnicas de la obtención de los mismos, de su caracterización estructural, ni del método para desarrollarlos. La descripción sólo se refiere a la obtención de un antisuero policlonal en conejos y ratones y no describe la producción de hibridomas.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de febrero de 2014 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	US2009/0208977	“Materials and methods for sperm sex selection”	20 de agosto de 2009
D2	WO2010/150013	“Identification of sex-linked proteins”	29 de diciembre de 2010

El documento D1¹ divulga métodos y materiales para la separación de esperma que contiene el cromosoma X y esperma que contiene el cromosoma Y, por ejemplo, en una muestra de semen. Los métodos comprenden contactar la muestra con un agente de unión, tal como un anticuerpo, que se une a un antígeno que es específico para el cromosoma X o el cromosoma Y. También se divulgan kits para el uso en dichos métodos (Abstract).

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009208977A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090820&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

El documento D2² divulga un método para identificar proteínas ligadas al sexo en células de esperma. También se describen las proteínas obtenidas y su uso para separar células de esperma que contienen cromosomas X o cromosomas Y, o para enriquecer una muestra de esperma con uno u otro tipo de cromosoma para técnicas de inseminación artificial o fertilización in vitro, especialmente en ganado (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

El examen de patentabilidad se realiza para las modalidades de las reivindicaciones 10 a 12 que implican la inmunización de un huésped no bovino con la composición de péptido antigénico.

La reivindicación 10 consiste en: *“Un método para proporcionar 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, que comprende (...)”* (Radicado N° NC2017/0001017 del 11 de marzo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para proporcionar 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, que comprende	Un método para proporcionar un anticuerpo capaz de identificar células de esperma de mamífero que contiene cromosomas X (Pág. 9, Párr. [0073], Pág. 10, Párr. [0080]) que comprende	Método para proporcionar un anticuerpo capaz de identificar células de esperma de mamífero que contiene cromosomas X (Pág. 31, líneas 5 a 20, Pág. 8, líneas 17 a 21)
Inmunizar un huésped con una composición de péptido antigénico que comprende péptidos seleccionados del grupo que consiste de SEC ID Nos: 1, SEC ID Nos: 2 y SEC ID Nos: 3	Inmunizar conejos con los péptidos conjugados a una proteína portadora KLH (Pág. 10, Párr. [0080]). Los péptidos se derivan de los antígenos de SEQ ID NO: 1-9, 11-14 y 17-21 (Pág. 10, Párr. [0079]). No se mencionan las secuencias de los péptidos.	Inmunizar ovejas con cinco péptidos derivados de la proteína 1 (SEQ ID NO: 1) (Figura 9, Pág. 31, líneas 21 a 30, Pág. 32, líneas 1 a 11). Los péptidos comprenden las secuencias: 1) FNPHALDVPVIF 2) GWDDMEKLWKHLFER ELGVKPSQQ 3) GLEERLMKEVEQLASK GTP 4) SADFKKEYGTSWQR 5) LEPEKELSRPPEEVLRE YKLPDGN

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga un método para proporcionar anticuerpos que se unen a proteínas expresadas en células de esperma que contienen el cromosoma X (Pág. 9, Párr. [0073]), el método comprende inmunizar conejos con los péptidos conjugados a la proteína portadora KLH (Pág. 10, Párr. [0080]). Dichos péptidos son derivados de los antígenos de SEQ ID NO: 1-9, 11-14 y 17-21 (Pág. 10, Párr. [0079]), los cuales corresponden a proteínas codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma X de bovinos (Págs. 7 y 8, Tabla 1, Pág. 9, Párr. [0073]). El documento también se refiere

2https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010150013A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20101229&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

a proteínas de células de esperma que contienen el cromosoma X de humanos y equinos (Pág. 8, Tablas 5 y 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que en el método divulgado en la solicitud la inmunización del huésped se realiza con una composición de péptido antigénico que comprende péptidos seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, tanto el método del documento D1 como el método reclamado en la solicitud permiten obtener anticuerpos capaces de identificar células de esperma que contienen el cromosoma X (ver Ejemplo 5, Tablas 9 a 11 del documento D1).

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 obtener un método alternativo para proporcionar un anticuerpo capaz de identificar células de esperma de mamífero que contienen el cromosoma X?

Sin embargo, la inmunización de un huésped con péptidos para obtener anticuerpos que identifican células de esperma que contienen el cromosoma X, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un método que comprende inmunizar ovejas con 5 péptidos derivados de la proteína 1 (Pág. 31, líneas 21 a 30, Pág. 32, líneas 1 a 11). La proteína 1 se encuentra definida por la SEQ ID NO: 1, se produce exclusivamente en células de esperma que contienen el cromosoma X (Pág. 8, líneas 10 a 13, Figura 9) y es de utilidad para diferenciar dichas células de las que contienen el cromosoma Y (Pág. 37, líneas 15 a 24, Figura 11). Adicionalmente, el documento D2 demuestra que las células de esperma que contienen el cromosoma X presentan niveles de fluorescencia mayores que las que contienen el cromosoma Y cuando se incuban con anticuerpos de unión a la proteína 1 y proteína 2 marcados (Pág. 38, líneas 14 a 19), lo que permite una determinación eficiente del porcentaje de enriquecimiento de una muestra de esperma (Pág. 39, Tabla, columnas J y K). Así mismo, el documento D2 divulga un método para identificar proteínas ligadas al sexo en células de esperma mediante la evaluación de la expresión selectiva de proteínas ligadas al cromosoma X o Y (Pág. 19, Ejemplo 2, Pág. 44, Reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir los péptidos derivados de proteínas asociadas al cromosoma X del documento D2 en el método para obtener anticuerpos capaces de identificar células de esperma que contienen el cromosoma X de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 11 y 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 10, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2009/0208977	10 a 12	Nivel Inventivo
D2	WO2010/150013	10 a 12	Nivel inventivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a las objeciones por incumplimiento del artículo 15, literal b) de la Decisión 486, elevadas a las reivindicaciones 1 a 9 y 13 a 16, el solicitante hace énfasis en que los ejemplos de alineamientos presentados por esta Oficina se basan en la comparación de las SEQ ID NO: 4 y 14 con proteínas predichas, que no existen en la naturaleza. Indica además, que se compara la SEQ ID NO: 5 con un RNAm construido por el solicitante para que codifique la proteína predicha. En respuesta a estos argumentos, este Despacho se permite aclarar que en la descripción no se evidencia el diseño o modificación de la SEQ ID NO: 5 o la proteína de SEQ ID NO: 4 por parte del solicitante y el ejemplo 1 sólo menciona que se determinó la expresión de la SEQ ID NO: 5 en ARN derivado de esperma de toro, mientras que el ejemplo 2 señala que la secuencia de la proteína GX1 (SEQ ID NO: 4) fue derivada de la secuencia de ADN (Pág. 13, líneas 12 a 25, Pág. 15, líneas 10 a 16 de la descripción, Radicado NC2016/0001017 del 19 de agosto de 2016), lo que indica que la proteína se expresa naturalmente.

El solicitante argumenta que no está de acuerdo con la posición adoptada por este Despacho porque *“... el examinador considera que una proteína predicha del LOC109554999 de Bos indicus o del LOC102328632 de Pantholops hodgsonii y el RNAm que la codifica tienen la misma secuencia que la proteína y el RNAm nativos, lo cual no es cierto, puesto que la proteína que el examinador está considerando como nativa no corresponde a la secuenciación de una secuencia de aminoácidos o de una proteína producida en Bos indicus o en Pantholops hodgsonii”*. Señala que *“... aunque el grado de homología entre las secuencias reivindicadas y las secuencias sea alto, esto de ninguna manera prueba o evidencia que la proteína reivindicada sea producida en la naturaleza, pues ni la secuencia predicha del LOC109554999 de Bos indicus ni la secuencia predicha del LOC102328632 de Pantholops hodgsonii, en las cuales se basó el examinador para la comparación, existen en la naturaleza”*. En ese sentido esta Oficina reitera que, el hecho de que la proteína no haya sido obtenida mediante secuenciación es irrelevante y no es un argumento suficiente para considerarla una invención, puesto que, como ya se mencionó, no hay evidencia del diseño o modificación por parte del solicitante de las secuencias reclamadas. Asimismo, las reivindicaciones también se refieren a secuencias que tienen al menos 85% de homología con las secuencias reclamadas, lo que incluiría otras secuencias nativas que cumplan con esta condición.

Continúa argumentando que, tal como se explica en los ejemplos 7 a 10 de la solicitud, las secuencias reivindicadas son proteínas predichas que corresponden a una proteína recombinante expresada en *E. coli*. Expone que *E. coli* *“... es un organismo procariota, cuyo ADN no presenta exones e intrones y por ende, carente de un sistema de corte y empalme, por lo que el ARNm y la secuencia de la proteína predicha, así como su estructura secundaria, terciaria y cuaternaria, no pueden ser iguales a las que se produce de forma natural en Bos indicus o en Pantholops hodgsonii”*. Al respecto esta Oficina aclara que, si bien le asiste razón al solicitante al indicar que los ejemplos 7 a 10 demuestran la expresión de la proteína en *E. coli*, la secuencia obtenida en este sistema, en primer lugar, no se encuentra identificada mediante un SEQ ID NO y en segundo lugar, difiere de la secuencia reclamada por el solicitante (SEQ ID NO: 4), como se evidencia las Figuras 7 y 11 y en su descripción (Pág. 11, líneas 1 a 3 y 20 a 23 de la descripción), por lo que no es cierto que la proteína reclamada corresponde a la proteína recombinante expresada en *E. coli*.

El solicitante afirma que *“... la SEQ ID No: 4 reclamada en las reivindicaciones*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

independientes no es una secuencia de aminoácidos real obtenida de la secuenciación de una proteína nativa aislada, sino una secuencia de aminoácidos predicha a partir 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 hipotética que no ha sido secuenciada. SEQ ID NO: 4 es derivada a partir de una secuencia genómica obtenida utilizando un método de predicción de genes: Gnomon, respaldado por evidencia de EST". Frente a lo anterior, se reitera al solicitante que el hecho de que la proteína haya sido predicha por bioinformática es irrelevante y no permite superar la objeción de no patentabilidad, toda vez que la secuencia obtenida no ha sido modificada. Adicionalmente, tal como lo señala el mismo solicitante, esta se derivó de una secuencia genómica, por lo que, tanto la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 5), como la proteína codificada por la misma, corresponden a material biológico existente en la naturaleza y la información genética para su expresión ya hacía parte del genoma, aunque esta no se hubiera identificado antes.

Insiste en que el ejemplo 7 se refiere a la síntesis y purificación de la proteína GX1 usando *E. coli*, donde se establece que el primer paso para la producción de las secuencias predichas fue generar un clon de mRNA mediante la amplificación de un ADNc derivado de ARN de testículo bovino, lo cual implica una serie de etapas no desarrolladas en la naturaleza, como la transcripción de ARN de células eucariotas a ADNc mediante una transcriptasa inversa. Señala que "... la molécula de ADN de un organismo eucariota es absolutamente distinta de la molécula de ADNc, puesto que esta última carece de intrones y exones. En consecuencia, estas las (sic) moléculas de ADNnativo y ADNc no solo difieren en su longitud, sino en la secuencia de nucleótidos que poseen". Continúa indicando que, posterior a esto se desarrollaron otras etapas no naturales como la ligación del amplicón a un vector de clonación, la generación de una secuencia de nucleótidos que codifica GX1 flanqueada por sitios de clivaje para enzimas de restricción, en la cual se reemplaza el codón de parada por una secuencia que codifica una glicina, una etiqueta de dominio que une intefina-quitina y un sitio de clivaje para Spe I y la transformación de *E. coli* con el vector, por lo que concluye, es evidente que la proteína de la invención que contiene la SEQ ID NO: 4 o las SEQ ID NO: 9 a 16 no existen en la naturaleza. Asimismo, establece que la SEQ ID NO: 5 fue modificada para incluir secuencias de nucleótidos adicionales con el fin de fabricar un clon de cDNA, que se usó para sintetizar una proteína que difiere de una proteína de la naturaleza, de manera que, la SEQ ID NO: 4 no es una proteína nativa. Con relación a lo anterior, este Despacho desea precisar que, tal como lo señala el solicitante, el método de expresión de una proteína heteróloga en *E. coli* implica una serie de etapas que no ocurren de forma natural, sin embargo, este método no se está reclamando en las reivindicaciones ni es el objeto de la invención, sino la proteína de SEQ ID NO: 4 y la secuencia que la codifica. A pesar de que el solicitante afirma que se realizaron unas modificaciones a la secuencia que codifica la proteína, como la inserción de sitios de restricción o la obtención de ADNc, estas modificaciones no se ven reflejadas en la SEQ ID NO: 5, puesto que la misma no comprende los sitios de corte de las enzimas Nde I (CATATG) y Spe I (ACTAGT), por lo que, si bien el solicitante obtuvo una secuencia modificada a partir de la SEQ ID NO: 5, esta no se encuentra caracterizada ni corresponde a la secuencia que se reclama en las reivindicaciones. De igual manera, como se indicó anteriormente, la secuencia obtenida de la expresión en *E. coli* no es la misma reclamada por el solicitante y difiere de la SEQ ID NO: 4, como lo demuestran las Figuras 7 y 11 de la solicitud.

En cuanto a las objeciones a las reivindicaciones 5 a 9 por considerarlas un proceso biológico natural, el solicitante manifiesta que en la naturaleza no existe un método para proporcionar un anticuerpo específico para identificar una población de células de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

esperma con un cromosoma X, pues este es un método diseñado por el hombre para seleccionar una población de esperma y sesgar la proporción de sexo de mamíferos. Al respecto, esta Oficina desea resaltar que el método para sesgar la proporción de sexo en mamíferos no se está reclamando en las reivindicaciones estudiadas, sino el método para producir anticuerpos, el cual es el mismo independientemente del antígeno al que se dirige y a la funcionalidad del anticuerpo obtenido.

El solicitante argumenta que no existe en la naturaleza un método que comprenda un paso de inmunizar un huésped con una proteína, ya que este paso sólo puede ocurrir mediante la intervención humana. Señala que *“... de ninguna manera es factible afirmar que el método de las reivindicaciones 5 a 9 pueda ser un método biológico o existente en la naturaleza, pues incluso en el caso que el huésped empleado para producir los anticuerpos fueran (sic) bovino, lo cual nunca ocurre ya que lo usual es emplear ratones o conejos para obtener anticuerpos mono o policlonales, y la inmunización se efectuara con proteínas naturales, las cuales tampoco son empleadas en la presente invención, no se daría “un proceso de generación de un anticuerpo contra tales secuencias por parte de esos huéspedes”, pues dichos organismos reconocerían las proteínas naturales como propias y por ende, no activarían una respuesta inmunológica innata, como incorrectamente afirma el examinador”*. En ese sentido, este Despacho desea recalcar que, como lo afirma el solicitante, la inmunización generalmente se realiza en conejos o ratones, tal como lo hizo él mismo en el desarrollo de la invención, sin embargo, las reivindicaciones no se restringen a estos huéspedes. Por su parte, si bien en condiciones normales no ocurriría una respuesta inmunológica del huésped frente a una proteína propia, se ha demostrado la presencia de anticuerpos que reconocen auto antígenos en ganado³, por lo que el método incluiría este tipo de respuestas. Adicionalmente, si el solicitante considera que la inmunización de un bovino con las proteínas reclamadas no generaría una respuesta inmune, este huésped se debería excluir del método reclamado en las reivindicaciones.

Frente a las objeciones a los anticuerpos reclamados en las reivindicaciones 13 a 16, el solicitante resalta que los mismos corresponden a anticuerpos monoclonales o policlonales y que, por definición, un anticuerpo monoclonal se produce a partir de hibridomas, generados por la fusión de células B con células tumorales de mieloma múltiple, mientras que los anticuerpos policlonales son derivados de diferentes líneas de células B y corresponden a una mezcla de inmunoglobulinas que reconocen diferentes epítomos, obtenidos mediante la inyección reiterada de un antígeno en un animal. Indica que *“Como el examinador habrá de reconocer en la naturaleza no existen anticuerpo (sic) monoclonales ni policlonales. Ellos son el resultado de la intervención humana, pues requieren de la inyección reiterada de un antígeno en un animal, lo cual constituye una etapa que no ocurre de forma espontánea en la naturaleza”* y que, tal como lo establece la descripción, los anticuerpos policlonales se generaron en un huésped de conejo o ratón, además señala que *“... por ninguna razón los conejos o los ratones son inoculados en la naturaleza con la proteína GX1. Así que no existe la más remota posibilidad que tales animales generen de forma espontánea antisueros que comprendan anticuerpos contra la proteína GX1”*. Al respecto, esta Oficina está de acuerdo con los argumentos del solicitante en el sentido que la inmunización de conejos y ratones está evidenciada en la descripción e implica una intervención humana, sin embargo, las reivindicaciones no se refieren únicamente a anticuerpos producidos en estos huéspedes, sino que abarca cualquier tipo de huésped, entre los que se encuentran los bovinos, organismos de los

3 van Knegsel, A.T.M., Hostens, M., de Vries Reilingh, G., Lammers, A., Kemp, B., Opsomer, G., Parmentier, H.K. (2012). Natural antibodies related to metabolic and mammary health in dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*. 103(4), 287-297. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587711002741?via%3Dihub>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

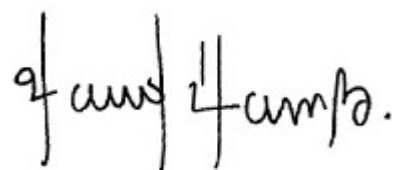
que proviene la proteína GX1. Asimismo, a pesar de que se reclaman anticuerpos monoclonales, no está demostrada la obtención de este tipo de anticuerpos por parte del solicitante ni el desarrollo de hibridomas.

Respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo, el solicitante manifiesta su inconformidad con el análisis realizado, pues asegura que la única característica común con los documentos D1 y D2 es que los péptidos utilizados para inmunizar al huésped pertenecen a proteínas unidas a células portadoras de cromosomas X. Señala que *“D1 y D2 no suministran ninguna información que lleve a una persona versada en la materia a experimentar o predecir que justo las secuencias SEC ID Nos: 1, SEC ID Nos: 2 y SEC ID Nos: 3 de la presente invención podría conducir a 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”* y que *“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 epítopes diferentes de los reportados en D1 o en D2, aun cuando los anticuerpos reivindicados y los divulgados en D1 y D2 tena (sic) la misma finalidad”*. En relación con lo anterior, este Despacho desea resaltar que los métodos de obtención de anticuerpos son ampliamente conocidos por la persona normalmente versada en la materia y al no demostrarse un efecto técnico inesperado, asociado a la selección específica de las SEQ ID NO: 1, 2 y 3 para inmunizar un huésped, el método reclamado corresponde simplemente a una alternativa a los métodos ya conocidos, más aún cuando el documento D2 divulga metodologías para identificar proteínas que se expresan diferencialmente en células de espermatozoides (Pág. 19, Ejemplo 2, Pág. 44, Reiv. 1).

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2016/0001017		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2015/016589		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19/02/2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 19/02/2014				Prioridad X		Presentación			
Solicitante UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 9, 10 a 12 (parcialmente), 14 a 16	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	10 a 12 (Parcialmente)
Palabras clave utilizadas	X chromosome bearing sperm, sex skew*, sperm skew*, sperm sort*, x chromosome antibody, cattle, bovine, bull, mammal
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 35/52

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	-	-	-	-	-
ISA (USPTO) JPO Patbase	WO 2010/150013	29/12/2010	10 a 12	Pág. 8, líneas 10 a 13, Pág. 19, Ejemplo 2, Pág. 31, líneas 21 a 30, Pág. 32, líneas 1 a 11, Pág. 37, líneas 15 a 24, Pág. 38, líneas 14 a 19, Pág. 39, Tabla, columnas J y K, Pág. 44, Reiv. 1, Figura 9, Figura 11	Y
	US 2009/0208977	20/08/2009	10 a 12	Págs. 7 y 8, Tabla 1, Pág. 8, Tablas 5 y 6, Pág. 9, Párr. [0073], Pág. 10, Párr. [0079], [0080], Ejemplo 5, Tablas 9 a 11	Y
ISA (USPTO)	WO 2010/120518	21/10/2010	-	-	A
	US 2005/130115	16/06/2005	-	-	A
	US 2003/162238	28/08/2003	-	-	A
EPO JPO Patbase	CA 1341328	25/12/2001	-	-	A
EPO	WO 2008/067651	12/06/2008	-	-	A
JPO	Sang <i>et al.</i>	01/04/2011	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo.			Sang, L., Yang, W. C., Han, L., Liang, A. X., Hua, G. H., Xiong, J. J., Huo, L. J., Yang, L. G. (2011). An immunological method to screen sex-specific proteins of bovine sperm. <i>J Dairy Sci.</i> 94(4), 2010-3350.		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7582 de 31 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0001017

Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: 17/07/2019	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	