

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0006191

Asunto: Solicitud de patente para: *"SOLUCIÓN DE LACTASA,
MÉTODO PARA PRODUCIR LA MISMA Y PRODUCTO LÁCTEO
QUE LA COMPRENDE"*

Solicitante: GODO SHUSEI CO., LTD.

Fecha de solicitud: 22 de junio de 2017

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **2353**, notificado por fijación en lista el 10 de abril de 2019.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **05** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se ha modificado la reivindicación 1 d manera que ahora la solución de lactasa también comprende un estabilizante. Esta modificación está debidamente soportada en las líneas

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

11 a 14 en la página 7 de la descripción así mismo en el ejemplo 1, en donde se muestra que el estabilizante es glicerina.

2. Se han eliminado las reivindicaciones 6 y 7 del nuevo pliego reivindicatorio con el fin de darle mayor claridad a la materia a proteger.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó cuatro documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D3, referido al documento académico titulado “Dealing with different methods for *Kluyveromyces lactis* β galactosidase purification” que divulga la obtención de extractos enzimáticos de lactasa de 124 KDa.
2. D4, referido al documento académico titulado “*Purification and molecular characterization of β galactosidase from yeast Kluyveromyces lactis*” que divulga una composición de una enzima lactasa derivada de *Kluyveromyces lactis* con un peso molecular de 120 kDa determinado por SDS-PAGE.
3. D6, referido al documento académico titulado “Purification and Properties of an Inducible, B-Galactosidase Isolated from the Yeast *Kluyveromyces lactis* Journal of Bacteriology” que divulga un método de purificación de una lactasa derivada de cultivo de *Kluyveromyces lactis* en presencia de lactosa.

4. D7, referido al documento académico titulado “*Partial Purification and Characterization of β -DGalactosidase from Kluyveromyces marxianus*” que divulga las condiciones óptimas de extracción de lactasa derivada de Kluyveromyces marxianus NCYC 111.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

De acuerdo con el Examinador, D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 1 porque divulga una composición de lactasa Maxilact LX-5000 que contiene cuatro bandas en gel de electroforesis de poliacrilamida no desnaturizante.

El Examinador considera que la diferencia entre esta invención y la composición del documento D3 es que las composiciones de la presente solicitud son una mezcla de una lactasa de 100 a 150 kDa en una relación de 20% a 100%, una lactasa que tiene un peso molecular de 80 a 100 kDa es de 30% a 100%, la fracción de lactasa de 49 a 54 kDa y una fracción de lactasa de 28 a 32 kDa como 100%, purificada de K. lactis y lactasas comerciales

Según el Examinador, el efecto que se logra por el hecho de incluir mezclas de lactasas purificadas de K. lactis es aumentar la estabilidad térmica entre 37 a 49 °C.

Por lo tanto, el Examinador indica que el problema técnico objetivo a resolver con esta invención es “cómo modificar la composición de lactasa divulgada en el documento D3 para obtener composiciones de lactasa con mayor estabilidad térmica”.

Sin embargo, de acuerdo con el Examinador, el uso de lactasas termorresistentes se encuentra divulgado en el documento D4, el cual divulga composiciones de lactasa purificada de K. lactis con pesos moleculares de 120 kDa y con una temperatura óptima de 50° C.

Así, el Examinador concluye que la reivindicación 1 es obvia ya que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las enzimas lactasas termorresistentes de D4 en la composición divulgada en D3 para obtener la composición de la reivindicación 1.

Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo ante las anteriores afirmaciones, por las siguientes razones a favor del nivel inventivo de la presente invención:

La Figura 3B de D3 muestra Maxilact después de una electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) no desnaturalizante, que es totalmente diferente de la SDS-PAGE de la presente invención. En D3, Becerra *et al.* observaron que tres etapas de purificación, es decir, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de afinidad, hicieron que la enzima fuera inestable, y encontraron que la enzima era inestable después de la purificación incluso en solución amortiguadora que contiene glicerol. D3 menciona lo siguiente: *"In fact, one of the major difficulties encountered in the purification was the increasing instability of the enzyme during the different purification steps, and also for the purified enzyme even if it was stored in a buffer containing glycerol"* (favor de referirse a la pág. 54, la segunda línea desde la parte inferior, hasta la página 55, línea 2).

Esta descripción en D3 sugiere que la actividad de la lactasa disminuyó con la purificación, lo que significa que la banda de aproximadamente 30 kDa aumentó. La presente solicitud (página 12, líneas 20-32) establece que la fracción de aproximadamente 30 kDa no tiene actividad.

En este sentido, el Maxilact del documento D3 corresponde al Maxilact utilizado en los Ejemplos comparativos 2 y 3 de la presente solicitud, aunque D3 no muestra la SDS-PAGE del Maxilact. En los Ejemplos comparativos 2 y 3 de la presente descripción, se muestra que la cantidad de la fracción de aproximadamente 120 kDa es pequeña y que las de aproximadamente 50 kDa y 30 kDa aumentan. Esta descomposición sugiere que se ha llevado a cabo una purificación por cromatografía en Maxilact. El hecho de que la β -galactosidasa se descompone al purificarla por cromatografía se menciona no solo en D3 tal como se señala más arriba, sino en la presente

solicitud (ver pág. 5, línea 26, a pág. 6, línea 14 de la descripción de la presente solicitud). Esta descomposición ocurre de manera gradual, es decir, la fracción de 120 kDa se descompone en 80 kDa la cual después se descompone en 50 kDa y finalmente en 30 kDa. Las fracciones de 120 kDa y 50 kDa tienen actividad, y entre mayor sea el peso molecular, mayor es la estabilidad térmica. La estabilidad térmica de la fracción de 50 kDa es baja. Aunque el nombre específico del producto Maxilact de D3 difiere del utilizado en la presente solicitud, ambos productos pertenecen a la misma serie, son elaborados utilizando los mismos métodos de purificación, y se descomponen de manera similar (es decir, contienen cantidades significativas de las fracciones de 50 kDa y 30 kDa).

En contraste, la solución de lactasa de la presente invención que es purificada con sulfato de amonio sí es estable en solución amortiguadora que contiene glicerol.

Así, la solución de lactasa reclamada en la presente solicitud que comprende una fracción de lactasa en una proporción específica y un estabilizante (tal como glicerol), da como resultado una solución de lactasa estable.

Ahora bien, en D4, la β -galactosidasa se purifica mediante cromatografía de filtración en gel (ver página 99) como en D3. D4 enseña la adición de glicerol a la β -galactosidasa purificada (página 99, columna derecha, líneas 11 a 13 de D4). Sin embargo, basado en el hecho de que la actividad cayó a casi cero a una temperatura de 50°C, la enzima purificada de D4, como en D3, contenía una cantidad incrementada de la fracción de aproximadamente 30 kDa. La enzima purificada de D4 corresponde al Ejemplo comparativo 3 de la presente memoria descriptiva.

Del mismo modo, D4 enseña que la temperatura óptima de la lactasa descrita en este documento es de 50 °C, lo que demuestra a la persona versada en la materia que la actividad más alta de la lactasa es a 50 ° C, según el Examinador, además de que la presente solicitud no muestra pruebas de la actividad enzimática en función de la temperatura, como en D4.

En este sentido, se desea señalar que el D4 describe que la estabilidad de la temperatura se analizó midiendo la actividad después de 30 minutos de incubación a 5-50°C, encontrando que la actividad de la enzima disminuyó rápidamente por encima de 35°C, *"sugiriendo que el intervalo estable de temperatura es 5-35°C"* (ver página 101, columna izquierda, último párrafo, a columna derecha, primer párrafo; y a la Fig. 3, derecha, de D4).

Aun cuando la presente solicitud no muestra un ensayo similar, se describe que las reacciones de descomposición de lactosa en los Ejemplos se llevaron a cabo durante 2 horas, a diferentes temperaturas, y cuando se incrementó la temperatura de reacción, la solución de lactasa de la presente invención no mostró inactivación de la lactasa y por lo tanto tuvo una mayor estabilidad térmica.

De lo anterior, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para incluir la lactasa de D4 en la composición de D3, ya que dicha lactasa de D4 no es termo-resistente y su actividad disminuye a temperaturas superiores a 35°C, y por lo tanto no se lograría la mayor estabilidad térmica y la descomposición más eficiente de lactosa en un tiempo de reacción más corto al aumentar la temperatura de reacción.

Asimismo, es importante recalcar que ninguno de los documentos citados describe o por lo menos sugiere que la selección de un intervalo específico de relaciones de fracciones de β -galactosidasa tenga un efecto sobre la estabilidad térmica de la enzima. Por lo tanto, y considerando lo anteriormente expuesto, las reivindicaciones modificadas 1 a 5 son inventivas sobre D3 y D4.

Finalmente, considerando que las reivindicaciones 6 y 7 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, las objeciones por falta de nivel inventivo a este respecto teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos D6 y D7 ahora se deben tener por superadas.

III. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su despacho considere que la modificación introducida al pliego amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IV. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por **05** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una solución de lactasa que comprende una fracción de lactasa que tiene un peso molecular de 100 a 150 kDa en una relación de 20% a 100% en peso y un estabilizante, caracterizada porque la suma de la relación de la fracción de lactasa de 100 a 150 kDa y una relación de una fracción de lactasa que tiene un peso molecular de 80 a 100 kDa es de 30% a 100% en peso, dicha relación calculada sobre la base de la suma de la fracción de lactasa de 100 a 150 kDa, de la fracción de lactasa de 80 a 100 kDa, de la fracción de lactasa de 49 a 54 kDa, y de la fracción de lactasa de 28 a 32 kDa como 100%, en donde la lactasa se deriva de levaduras del género *Kluyveromyces*.

2. La solución de lactasa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque una relación de una fracción de lactasa que tiene un peso molecular de 49 a 54 kDa es de 0% a 70% en peso, dicha relación calculada sobre la base de la suma de la fracción de lactasa de 100 a 150 kDa, de la fracción de lactasa de 80 a 100 kDa, de la fracción de lactasa de 49 a 54 kDa, y de la fracción de lactasa de 28 a 32 kDa como 100%, en donde la solución de lactasa tiene una actividad de lactasa de 10 a 100,000 NLU/g.

3. La solución de lactasa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada además porque un valor obtenido al dividir la suma de la relación de la fracción de lactasa de 100 a 150 kDa y la relación de la fracción de lactasa de 80 a 100 kDa por la relación de la fracción de lactasa que tiene el peso molecular de 49 a 54 kDa es de 0.5 o más.

4. Un producto lácteo que comprende la solución de lactasa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un método para tratar una leche de materia prima que comprende la solución de lactasa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende descomponer lactosa contenida en la leche de materia prima a entre 1 y 60°C.