

REIVINDICACIONES

1. Un método de selección de una cepa bacteriana ácido láctica; en donde dicho método comprende los pasos de:
 - búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo;
 - búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia y/o expresión del gen *dagK*;
 - selección de una cepa bacteriana ácido láctica que posea un operón de histidina activo y/o sea capaz de producir histamina y diacilglicerol quinasa (DagK).
2. El método de acuerdo a la reivindicación 1; en donde la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia del gen *dagK* incluye las siguientes etapas:
 - cultivo de una cepa bacteriana ácido láctica;
 - extracción de ADN genómico de la cepa bacteriana ácido láctica;
 - amplificación por PCR del gen *dagK* mediante cebadores específicos; y
 - secuenciación del producto de PCR obtenido en el paso anterior.
3. El método de acuerdo a la reivindicación 2; en donde la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia del gen *dagK* incluye:
 - amplificación por PCR del gen *dagK* mediante los cebadores específicos SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22.
4. El método de acuerdo a la reivindicación 1; en donde la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo incluye las siguientes etapas:
 - cultivo de una cepa bacteriana ácido láctica;
 - extracción de ADN genómico de la cepa bacteriana ácido láctica;
 - amplificación por PCR de los genes *hdcP*, *hdcA* y/o *hdcB* mediante cebadores específicos; y
 - secuenciación del producto de PCR obtenido en el paso anterior.

5. El método de acuerdo a la reivindicación 4; en donde la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo incluye:
amplificación por PCR del gen *hdcA* mediante los cebadores específicos SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la búsqueda de una bacteria ácido láctica que exprese la proteína DagK incluye las siguientes etapas:
cultivo de una cepa bacteriana ácido láctica en condiciones anóxicas;
obtención de un sobrenadante libre de células;
detección de la presencia de DagK mediante cromatografía líquida con espectrómetro de masas.
7. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la cepa bacteriana ácido láctica puede seleccionarse del grupo que incluye *Lactobacillus reuteri* DSM 32273, *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA-6475 o *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA-4659.
8. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la cepa bacteriana ácido láctica seleccionada, la cual cuenta con un operón de histidina activo y es capaz de producir histamina diacilglicerol quinasa (DagK), es administrada a un mamífero para la profilaxis, inhibición, tratamiento o reducción del riesgo de recaída de un cáncer asociado con histamina.

Bogotá D.C., 12 de Febrero de 2019

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Respuesta de requerimiento de fondo

No. de Exp.: NC2017/0009182

Patente: CEPAS BACTERIANAS
PRODUCTORAS DE HISTAMINA PARA
TRATAMIENTO DE CÁNCER

Oficio: 11754

Yo, **HASBLEYDI CALVO ROJAS** identificada con cédula de ciudadanía No. 53.123.537, portadora de la tarjeta profesional No. 248.664 del C. S. de la J., obrando como apoderada de **BioGaia AB**, solicitante de la solicitud de patente en cuestión, me permito establecer que:

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

De acuerdo a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486, me permito adjuntar a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de ocho (8) reivindicaciones, al cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- Las antiguas reivindicaciones 1 a 5 fueron eliminadas.
- Las antiguas reivindicaciones 6 y 7 fueron unificadas y enmendadas con el fin de definir el método de la invención únicamente por sus características esenciales y elementos técnicos.
- Las antiguas reivindicaciones 8 a 11 fueron eliminadas.

- Las nuevas reivindicaciones 2 a 6 fueron incorporadas para describir las condiciones específicas que permiten la obtención del método divulgado en la solicitud.
- Las nuevas reivindicaciones 7 y 8 fueron añadidas al nuevo pliego reivindicatorio y tienen su sustento en la descripción de la invención.

Con relación a las modificaciones anteriormente mencionadas, el solicitante manifiesta que éstas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud en estudio y se realizan con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio del examen de fondo para el cual se está presentando respuesta.

2. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Reivindicaciones

En primera medida, el solicitante desea indicar que las antiguas reivindicaciones 1 a 5 fueron eliminadas del nuevo pliego al ser consideradas por el Examinador como no susceptibles de patentabilidad de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486.

El solicitante desea llamar la atención del Examinador al hecho que el nuevo pliego reivindicatorio enseña únicamente un método para la selección de bacterias ácido lácticas, en donde dicho método es descrito por sus etapas fundamentales. Específicamente, la nueva reivindicación independiente 1 enseña un método para la selección de cepas bacterianas ácido lácticas que junta las características enseñadas en las antiguas reclamaciones 6 y 7. Por su parte, las nuevas reclamaciones 2 a 6 divulgan los pasos y condiciones específicas para la selección de bacterias ácido lácticas tal como lo sugiere el Examinador.

A partir de las reivindicaciones enmendadas resulta evidente para una persona

versada en la materia que el método para la selección de cepas bacterianas ácido lácticas es descrito en detalle por sus etapas fundamentales. El Solicitante desea recalcar que las etapas fundamentales descritas en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentran debidamente sustentadas en la descripción de la invención.

En este aspecto, el solicitante se permite manifestar respetuosamente que contrario a lo señalado por Examinador en el examen de patentabilidad, el capítulo descriptivo sí contiene evidencia técnica relacionada con la búsqueda de cepas bacterianas ácido lácticas con presencia de un operón activo de histidina. La búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo (reiv 1) se encuentra soportada tanto en la página 20, líneas 9-16, como en el Ejemplo 9 de la descripción. Mientras las líneas 9-16 de la página 20 señalan que: *“La presencia de un operón activo de histidina puede ser decida basándose en la presencia de un gen anti-portador de histidina/histamina, un gen de histidina descarboxilasa del tipo piruvoil A (hdcA) o un gen de histidina descarboxilasa del tipo piruvoil B (hdcB), como por ejemplo la presencia de los genes hdcP, hdcA y hdcB.”*, el Ejemplo 9 enseña que una PCR con cebadores específicos fue empleada para determinar la presencia o ausencia del gen *hdcA*, el cual permite determinar la presencia o ausencia del mismo. Así las cosas, llamamos la atención del Examinador al hecho que las nuevas reivindicaciones 4 y 5, las cuales incluyen las etapas descritas en el Ejemplo 9, se encuentran debidamente soportadas en la descripción.

En otro aspecto, la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia y/o expresión del gen *dagK* (reiv 1) también se encuentra fundamentada en lo descrito en el pliego descriptivo de la solicitud, particularmente en lo enseñado en los Ejemplos 7 y 8. El Ejemplo 7 divulga una posible metodología (cromatografía líquida empleada a masas) para determinar si la proteína DagK es expresada por las cepas bacterianas ácido lácticas. El Ejemplo 8 por su parte, enseña el uso de una PCR con cebadores específicos para determinar la presencia o ausencia del gen *dagK*. Así las cosas, ambos ejemplos son el fundamento técnico para lo enseñado en las reivindicaciones 2, 3 y 6.

Finalmente, el Solicitante se permite señalar que la expresión “*para la profilaxis, inhibición, tratamiento o reducción del riesgo de recaída de cáncer colorrectal*”, la cual fue considerada por el Examinador como un uso y no una característica esencial del método, fue eliminada de la totalidad del nuevo pliego reivindicatorio tal como fue recomendado por el Examinador.

Así las cosas, el Solicitante se permite manifestar que las nuevas reivindicaciones son claras, concisas y se encuentran debidamente sustentadas en el cuerpo descriptivo de la solicitud, tal como lo contempla el artículo 30 de la Decisión 486.

Descripción

El Examinador argumenta que “*La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla)*”. Asimismo, el Examinador argumenta que “*se reivindican métodos para la selección de cepas bacterianas ácido lácticas, que incluyen un paso de búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo, sin embargo las pruebas técnicas relacionadas con la identificación de cepas bacterianas ácido lácticas, no mencionan ningún paso de búsqueda, toda vez que solo se refieren a la identificación de cepas capaces de producir DagK*”. En éste aspecto, el Solicitante desea anotar que la descripción es lo suficientemente clara para que una persona versada en la materia pueda replicar el método reivindicado. Prueba de lo anterior, es que en la sección “*Descripción de la Invención*” se detalla y explica, paso por paso, el método reclamado; específicamente, el Solicitante desea manifestar que en la página 20, líneas 9-16, y en el Ejemplo 9 de la descripción se detalla la manera en la que se realiza la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo.

Así las cosas, la descripción de la patente describe la invención de una manera lo suficientemente clara y completa para que un experto en la materia pueda ejecutarla. El Solicitante desea subrayar que el capítulo descriptivo de la patente cumple con los requisitos exigidos por el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina: i) título, ii) sector tecnológico al cual pertenece la invención, iii) tecnología previa conocida, iv) descripción de la invención que expone las diferencias con respecto a la tecnología anterior, v) descripción del método en la mejor manera conocida para ser ejecutado y vi) dibujos y una descripción de los mismos.

De este modo, me permito establecer a la Superintendencia que la descripción de la presente solicitud cumple con lo establecido en los artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

3. PRECISIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

La Superintendencia relaciona el documento D1, el cual anticipa el objeto de la presente solicitud. Sin embargo, pasaremos a dar cuenta de que esta anterioridad no posee las mismas características esenciales tal como se encuentran definidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

A partir del examen técnico realizado por el Examinador, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el que resultan claras las características técnicas que le otorgan novedad y nivel inventivo a la presente invención bajo la luz del documento D1. A continuación, procederemos a explicar en detalle las razones por las cuales mediante el documento D1 un experto en la materia no es capaz de obtener y/o inferir un método para la selección de bacterias ácido lácticas tal como se encuentra definido reivindicado en la presente invención.

4. VIOLACIÓN DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

D1 (US20130022586)

El Examinador establece en su concepto técnico que el antiguo pliego reivindicatorio carece de novedad y nivel inventivo a la luz del documento D1. Sin embargo, respetuosamente el Solicitante desea manifestar su desacuerdo por las razones que se señalaran a continuación.

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención y, como bien lo indica el Examinador, se caracteriza por divulgar “*un método para seleccionar una cepa bacteriana para la producción de histamina en un mamífero que comprende los pasos de buscar bacterias que contengan un operón de histidina activo y seleccionar las bacterias ácido lácticas que tengan dicho operón y que sean capaces de producir histamina*” (Pág 11, reiv 1).

A partir de la definición anterior resulta claro que el documento D1 enseña un método para la selección de cepas bacterianas que posean un operón activo de histidina y que además sean capaces de producir histamina. Sin embargo, dicho método falla en enseñar o siquiera sugerir la posibilidad de buscar cepas bacterianas con presencia y/o expresión del gen *dagK*

A partir de lo anterior, el Examinador se permite resaltar respetuosamente que es precisamente en la etapa de búsqueda de cepas bacterianas ácido lácticas con presencia y/o expresión del gen *dagK* donde radica la diferencia entre la presente invención y el método enseñado en D1.

Cabe la pena señalar que antes de la presente invención ya se conocía en el estado del arte que unas pocas cepas bacterianas tenían la capacidad de producir histamina con actividad anti-inflamatoria. También era de conocimiento general que la producción local

de dicha histamina en el tracto gastrointestinal podía proveer efectos antiinflamatorios terapéuticos beneficiosos (D1). Sin embargo, así como era de conocimiento la existencia de cepas bacterianas ácido lácticas beneficiosas también se conocía que algunas cepas bacterianas productoras de histamina podrían ser tóxicas al estar asociadas con la toxicidad inducida por histamina.

Así las cosas, antes de la presente invención no era de conocimiento general cuál era la diferencia entre las cepas productoras de histamina beneficiosas y las tóxicas, así como tampoco la razón por la cual la producción de histamina por parte de cepas bacterianas ácido lácticas podría ser beneficiosa o tóxica para el mamífero. Por consiguiente, a partir del estado de la técnica, incluyendo D1, una persona versada en la materia no hubiese podido identificar fácilmente cepas beneficiosas productoras de histamina y tampoco le hubiese sido evidente que estas cepas pudiesen ser útiles para la profilaxis, inhibición, tratamiento o reducción del riesgo de recaída de cánceres asociados con histamina.

Por lo anterior, la etapa de búsqueda de cepas con presencia y/o expresión del gen *dagK* sí resulta novedosa e inventiva sobre el documento D1 pues en dicho documento no se hace mención alguna a la posibilidad de detectar el gen o la proteína diacilglicerol quinasa (DagK) y tampoco resulta evidente para una persona versada en la materia la detección específica de dicha proteína. Cabe resaltar que la importancia de la búsqueda de cepas productoras de histamina con presencia y/o expresión del gen *dagK* radica en que únicamente estas son capaces de causar una supresión de la señalización corriente abajo de H1R pero inducir la activación de H2R. Lo anterior, a su vez, suprime los efectos pro-inflamatorios de la histamina y promueve los síntomas anti-inflamatorios que resultan beneficiosos para el mamífero al que se le administra la cepa.

El Examinador indica que “*no se evidencia un efecto técnico asociado a la detección de la producción de DagK, ya que: los pasos del método no mencionan las condiciones y técnicas específicas que permiten la detección de la enzima*”. En este

aspecto, el Solicitante desea llamar la atención del Examinador al hecho que el nuevo pliego reivindicatorio enseña las condiciones y técnicas específicas que permiten la detección de DagK. Mientras que las nuevas reivindicaciones 2 y 3 enseñan las etapas necesarias para la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia del gen *dagK*, la reivindicación 6 divulga los pasos requeridos para la búsqueda de una bacteria ácido láctica que exprese la proteína DagK. Así las cosas, el método de la presente invención se diferencia del documento D1 en que menciona las condiciones técnicas para la detección de una cepa ácido láctica productora de histamina y diacilglicerol quinasa (DagK), característica que resulta novedosa e inventiva pues permite la supresión de los efectos pro-inflamatorios de la histamina y el incremento de los síntomas anti-inflamatorios.

Por las razones anteriores, la nueva reivindicación independiente 1, y todas sus dependientes, resultan claras e inventivas sobre el documento D1.

El solicitante desea manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que “*Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica*”, a partir de lo cual es claro para una persona versada en la materia que para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que toda ella debe estar contenida en el estado del arte como un TODO. De igual modo, en el Manual para Examinadores emitido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual se establece que una invención es novedosa cuando existe por lo menos una diferencia con el estado del arte, razón por la cual se hace necesario demostrar completamente que TODA la invención definida en las reivindicaciones independientes se encuentra contenida en el estado del arte de forma explícita, con el fin de determinar que no hay cumplimiento de dicho requisito.

Por esta razón, el solicitante manifiesta una vez más que la etapa incluida en la reivindicación 1 enmendada que incluye la búsqueda de cepas con presencia y/o expresión del gen *dagK* es novedosa, inventiva y corresponde con una diferencia significativa entre la

presente solicitud y el documento D1 cuando se analiza el nuevo pliego reivindicatorio, cumpliendo así con las disposiciones del artículo 16 de la Decisión 486.

En vista de lo anterior, el Solicitante muy respetuosamente desea señalar que ningún documento del arte previo, ni ninguna de sus combinaciones, permitiría que el presente pliego reivindicatorio fuera anticipado u obvio para un experto en la materia. Por las razones previamente señaladas, la reivindicación 1 de la invención tiene también nivel inventivo sobre D1.

De este modo, me permito establecer a la Superintendencia que la presente solicitud, tal como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 8, cumple con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo. Asimismo, el Solicitante se permite resaltar que las nuevas reivindicaciones se han modificado de modo que la invención allí definida está descrita en términos de sus características técnicas esenciales que permiten que un experto en la materia la entienda y la pueda desarrollar.

Documentos anexos

Con la presente respuesta se anexan los siguientes documentos:

1. Nuevo pliego de reivindicaciones.

De usted,



Hasbleydi Calvo Rojas

C.C. 53.123.537 de Bogotá D.C.

T.P. 248.664 del C.S.J