

Bogotá D.C., 30 de marzo de 2022

Doctora

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Carrera 13 No. 27-00

Asunto: Respuesta al requerimiento de fondo, Oficio N° 18 del 3 de enero de 2022.

Referencia: **Expediente:** NC2019/0005965.
 Título: MÉTODO DE OBTENCIÓN DE UN ANTIBACTERIANO
 NATURAL EXTRAÍDO DE RESIDUOS
 AGROINDUSTRIALES ACTIVO CONTRA
 ESCHERICHIA COLI.
 Solicitante: Universidad Nacional de Colombia.

JOSÉ DANIEL RENGIFO MARTÍNEZ, mayor de edad, de nacionalidad colombiana, con domicilio en Bogotá D.C., Colombia, identificado con la cédula de ciudadanía N° 1.020.791.286, expedida en Bogotá D.C., en calidad de apoderado en el expediente de la referencia, tal y como consta en la documentación asociada a esta, me permito dar respuesta al requerimiento de fondo emitido por su despacho mediante Oficio N° 18 del 3 de enero de 2022, respecto de la solicitud de patente sobre la invención titulada “MÉTODO DE OBTENCIÓN DE UN ANTIBACTERIANO NATURAL EXTRAÍDO DE RESIDUOS AGROINDUSTRIALES ACTIVO CONTRA ESCHERICHIA COLI”, en los siguientes términos:

1. Sobre el memorial de alcance radicado el día 3 de agosto de 2021.

El día 3 de agosto de 2021, la Universidad Nacional de Colombia radicó memorial de alcance asociado al expediente de la referencia. En dicho memorial la Universidad, a través del suscrito, buscaba poner de presente dos puntos:

- a. Apelando a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina, que establece que las reivindicaciones “[d]eben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”, se eliminó la reivindicación dos (2) del capítulo reivindicatorio presentado como anexo al oficio de respuesta al requerimiento de fondo comunicado mediante Oficio

N° 14773 de 25 de noviembre de 2020, radicado el día 11 de febrero de 2021.

Adicional a lo anterior, se eliminó la palabra “*utilizando*” de la subetapa g) de la etapa dos (2) de la reivindicación uno (1), presente en el mismo capítulo reivindicatorio anterior, la cual había sido incluida por error de digitación.

- b. Se señaló que era errónea la referencia a las reivindicaciones tres (3) y cuatro (4), toda vez que mediante oficio radicado el día 11 de febrero de 2021, el capítulo reivindicatorio asociado a la solicitud de patente de invención fue modificado, reduciéndose el número de reivindicaciones de cuatro (4) a dos (2).

En relación con el **segundo punto**, se señala desde la Dirección de Nuevas Creaciones que el capítulo reivindicatorio presentado mediante memorando de alcance radicado por la Universidad Nacional de Colombia el día 3 de agosto de 2021, “*no es aceptable porque no se realizó el pago de la tasa respectiva*”.

Dando cumplimiento a lo señalado en los numerales 1.2.2.5.1 y 1.2.2.1.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, así como a la observación señalada en el mismo sentido por la Dirección de Nuevas Creaciones, se allega nuevamente el capítulo reivindicatorio modificado que fue presentado mediante el memorando de alcance previamente señalado, junto con el pago de la tasa correspondiente a la modificación del capítulo descriptivo y el capítulo reivindicatorio (*ver anexo 3*).

En relación con el **primer punto**, consideramos que el mismo se encuentra saneado mediante la acreditación del pago señalado en los comentarios al punto anterior, toda vez que la modificación del capítulo reivindicatorio en el memorando de alcance radicado por la Universidad Nacional de Colombia el día 3 de agosto de 2021 no hace alusión a la reclamación “(...) *mediante secado por ventana de refractancia (hidrosecado), secado por bomba de calor, secado por microondas, secado por lecho fluidizado, secado en horno, secado de bandeja con aire caliente*”, no existiendo, en consecuencia, una ampliación del objeto de la solicitud.

2. Sobre las observaciones de patentabilidad esgrimidas mediante oficio Oficio N° 18 del 3 de enero de 2022.

En relación con las observaciones a la patentabilidad de la invención “**MÉTODO DE OBTENCIÓN DE UN ANTIBACTERIANO NATURAL EXTRAÍDO DE RESIDUOS AGROINDUSTRIALES ACTIVO CONTRA ESCHERICHIA COLI**”, se esgrimen las siguientes respuestas para consideración de la Dirección de Nuevas Creaciones, señalando,

según sea el caso, los casos en los cuales las observaciones se consideran saneadas, a juicio de la Universidad Nacional de Colombia, mediante la modificación del capítulo reivindicatorio:

2.1. Reivindicaciones.

- En observancia a las consideraciones esgrimidas por la Dirección de Nuevas Creaciones, el nuevo capítulo reivindicatorio incluye únicamente las etapas 1 y 2 del método de obtención del extracto, eliminándose las etapas 3, 4, 5 y 6.
- En observancia a las consideraciones esgrimidas por la Dirección de Nuevas Creaciones, en el nuevo capítulo reivindicatorio fueron removidas las etapas de almacenamiento (etapas 1 y 2, subetapas f y k, respectivamente).
- En observancia a las consideraciones esgrimidas por la Dirección de Nuevas Creaciones, en el nuevo capítulo reivindicatorio fue removida la frase “*el secado de la subetapa d. se puede realizar de otra forma*” de la reivindicación dos (2).
- En observancia a las consideraciones esgrimidas por la Dirección de Nuevas Creaciones, en el nuevo capítulo reivindicatorio fue cambiada la unidad de medida “mbar” de la reivindicación uno (1) en el sentido de expresar la presión en Pa, quedando de la siguiente forma: “*Subetapa d. Secar las cutículas por liofilización a una presión de vacío de entre 2.1 y 12 Pa, temperatura en el condensador entre -40 y -50°C*”.
- Las reivindicaciones 3 y 4 fueron eliminadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, saneándose la observación de incoherencia entre estas y la reivindicación uno (1).

2.2. Examen de patentabilidad.

La Dirección de Nuevas Creaciones señala que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo, toda vez que el documento D2 ya enseñaba “*la extracción ultrasónica de compuestos activos, y con respecto a las operaciones de pasteurización, congelación y liofilización (...) estos procedimientos y optimizaciones corresponden a los de rutina en la extracción de componentes bioactivos y son conocidos por la persona del oficio normalmente versada en la materia*”. Adicional a lo anterior, señala la Dirección que “*agregar etapas conocidas en procesos o colocación de aparatos conocidos, funcionando sin alteración y sin un efecto inesperado es un indicio de falta de nivel inventivo*”.

Al respecto, quisiéramos señalar que los compuestos bioactivos incluyen una inmensa variedad de compuestos de diferente naturaleza como antimicrobianos, antioxidantes, antiinflamatorios, bacteriocinas, proteínas, fructooligosacáridos, pigmentos, taninos, entre muchos otros. Así mismo, dichos compuestos tienen diferentes naturalezas químicas (péptidos de diferentes tamaños moleculares, proteínas, fructooligosacáridos, ácidos grasos saturados y poliinsaturados, compuestos fenólicos y polifenólicos ect), con una gran cantidad de características diferenciables como enlaces químicos intracelulares o extracelulares, fotosensibilidad, termosensibilidad, actividad a diferentes pHs, entre muchas otras, y además, cumplen con una amplia gama de funciones benéficas para la salud humana como actividad anticancerígena, fomento del flujo sanguíneo, fomento de la actividad cardiovascular, prevención de enfermedades, actividad antimicrobiana, actividad antioxidante, etc.

Comprendiendo la magnitud de este concepto, consideramos que no es posible afirmar que, si el ultrasonido sirvió para mejorar u obtener la extracción de un compuesto antiinflamatorio, antialérgico, o antioxidante (documento D2), pueda así mismo servir para extraer un compuesto antimicrobiano, como el de la invención de los inventores vinculados con la Universidad Nacional de Colombia. De mismo modo, no es posible afirmar que si la liofilización sirvió para mejorar u obtener la extracción de un compuesto antiinflamatorio, antialérgico, o antioxidante (documento D2), pueda así mismo servir para extraer un compuesto antimicrobiano, como el de la invención de los inventores vinculados con la Universidad Nacional de Colombia.

Por lo anterior, el hecho de que secar las cutículas liofilización a una presión de vacío de entre 2.1 y 12 Pa, temperatura en el condensador entre -40 y -50°C y además, someter la mezcla (solventes (cloroformo-metanol-agua en proporción 2:1:1) + residuo seco de cutícula) a ultrasonido durante 5 a 15 minutos, preferiblemente 10 minutos a temperatura de 25° a 28°C permita extraer un compuesto antimicrobiano no podría derivarse de manera evidente del estado de la técnica o resultar obvio, acreditándose en consecuencia la existencia de nivel inventivo bajo los términos dispuestos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina.”

Así mismo, utilizar etapas que involucran el uso de procesos conocidos como filtración, concentración, pasteurización, congelación, liofilización, no afecta el nivel inventivo, ya que son etapas completamente necesarias para que la actividad antimicrobiana del extracto se conserve, y sin estas etapas no podría llegarse al método que se quiere proteger. Por poner un ejemplo, para extraer compuestos activos (bacteriocinas) a partir de un fermentado obtenido por bacterias ácido lácticas, no es necesario usar solventes, ni mezclas de ellos, no es necesario usar ultrasonido, no es necesario pasteurizar, ni congelar, ni liofilizar. Mientras que en el caso de la curcumina (fitoquímico obtenido a partir de la *Cúrcuma longa* L., comúnmente conocida como cúrcuma), en su proceso de extracción se usan las raíces, que deben secarse con circulación de aire preferiblemente a 60°C. En el

proceso convencional se emplean metanol, acetato de etilo y acetona como disolventes; se necesitan varios días de reflujo o agitación, obteniéndose en la fase orgánica 4 % de curcuminoides sin purificar. Sin embargo, la extracción puede mejorarse usando un baño de ultrasonido, empleando preferiblemente metanol como disolvente y luego acetato de etilo, precipitando de esta forma el compuesto activo, el cual puede purificarse por diferentes medios.

Adicional a lo anterior, en relación con el nivel inventivo, señala la Dirección de Nuevas Creaciones que *“la selección de una mezcla de solvente y la optimización de la relación en la que estos se encuentran es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio y no se observa un efecto sorprendente asociado a los solventes seleccionados y al rango reclamado”*. También señala la Dirección que *“D1 se refiere a realizar la extracción empleando agua y metanol (...) y a que los extractos acuosos de la cáscara de Aloe vera mostraron actividad contra Escherichia coli (...) y D2, enseña que se pueden emplear agua, metanol, cloroformo y mezclas de los mismos para realizar la extracción ultrasónica de los componentes con actividad biológica”*.

Teniendo en cuenta la definición de la ficción “persona del oficio normalmente versada en la materia” establecida en la guía de Examen de Patentes de la SIC *“Se supone que la persona del oficio normalmente versada en la materia tiene los conocimientos medios en el campo de la técnica específico de la invención, pero no es especializado, ejerce normalmente el oficio, tiene las competencias normales y está al corriente de los conocimientos generales comunes en la técnica (información contenida en monografías, diccionarios, libros de texto, etc.), en la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud. Es quien, además, ha tenido acceso a los conocimientos del “estado de la técnica”, en particular, los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, y ha tenido a su disposición los medios y capacidades normales para la experimentación de rutina”* es posible establecer que el proceso de selección de solventes y la optimización de la extracción no es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio, ya que a pesar de ser una operación unitaria documentada, las precisiones, elecciones, procedimientos y experimentos requieren de conocimiento especializado del tipo de solventes, su composición química, propiedades físicas y químicas, además de conocimiento específicos sobre el material que contiene los compuestos activos (en este caso cutículas obtenidas de hojas de aloe vera), lo anterior corresponde a procesos nuevos o de innovación en procesos de extracción, que a la vez corresponde a la afinidad que éstos puedan tener con el material a extraer. Lo anterior demanda un conocimiento especializado no solamente de las técnicas de extracción, las innovaciones a estas técnicas y el uso de tecnología de punta para mejorar los procesos de extracción, sino además, de un alto conocimiento de las materias primas y del compuesto a extraer. De esta manera, no es real que una persona pudiese incluir una etapa en otra parte y llegar al objeto de la reivindicación uno (1).

En el desarrollo de la investigación, fue necesario establecer relaciones específicas de mezclas de solventes, y relaciones específicas de relación soluto solvente, para extraer justo la fracción del compuesto con actividad antimicrobiana contra E. coli. Por lo que decir que no se observa un efecto sorprendente asociado a los solventes seleccionados y al rango reclamado es invisibilizar el conocimiento especializado y el proceso creativo de los investigadores.

La Dirección de Nuevas Creaciones también señala que *“el propósito de D2 es el aprovechamiento de un residuo agroindustrial del procesamiento de Aloe vera y su producto final tiene actividad biológica como antioxidante o antialérgico, por lo que es pertinente emplear dicho documento para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud”*.

Al respecto, consideramos que, si bien D2 tiene como fin aprovechar un residuo agroindustrial en la cadena productiva de Aloe vera, se trata de un residuo completamente diferente al utilizado por los inventores, porque el brote se obtiene directamente en el cultivo de Aloe vera, mientras que el residuo utilizado por los inventores (cutícula) se genera en el procesamiento de las hojas (específicamente en la obtención del gel para la elaboración de productos alimenticios, cosméticos, entre otros). Un brote contiene gel, y es por esto que el brote presenta actividad biológica como antioxidante (neutraliza radicales libres) y actividad biológica como antialérgico (impide la respuesta a alérgenos). Estas dos actividades biológicas son diferentes a la actividad biológica antimicrobiana (actividad antagónica contra microorganismos que presenta la cutícula de Aloe vera), reportada en la invención.

Adicional a lo anterior, señala la Dirección de Nuevas Creaciones que *“emplear agua limpia para la limpieza y desinfección del material de partida resulta obvio para la persona del oficio versada en la materia y con respecto a hacerlo con hipoclorito”,* pues, *“como lo menciona el solicitante pueden emplearse sustancias diferentes en esta etapa y no es posible establecer un efecto técnico asociado a las condiciones que se mencionan en la reivindicación 1, para la subetapa a, de la etapa 1”*. En observancia a las consideraciones esgrimidas por la Dirección, se ha removido la *“Subetapa a. Lavar hojas de Aloe vera y desinfectar por inmersión en una solución de hipoclorito de sodio”* de la reivindicación 1.

Finalmente, señala la Dirección de Nuevas Creaciones que *“no se encuentra sustento en la descripción que permita establecer un efecto asociado a realizar la liofilización del material antes de la extracción, ya que no se observan ejemplos comparativos que permitan concluir la mejora obtenida en el método al incluir esta etapa, además de las condiciones específicas mencionadas: liofilización entre 0.021-0.120 mbar, temperatura en el condensador de (-40-50°C)”*.

Al respecto, consideramos que los beneficios de liofilización en la conservación de compuestos bioactivos (bacterias ácidolácticas) está documentada experimentalmente y publicada en diferentes artículos (esto es, dicha información se encuentra en el estado de la técnica). Un ejemplo de lo anterior es *“Effects of*

fermentation substrates and conservation methods on the viability and antimicrobial activity of *Weissella confusa* and its metabolites”, publicado en el Electronic Journal of Biotechnology (ISSN: 0717-3458 Electron. J. Biotechnol. <http://www.ejbiotechnology.info> DOI: 10.2225/vol15-issue3-fulltext-9).

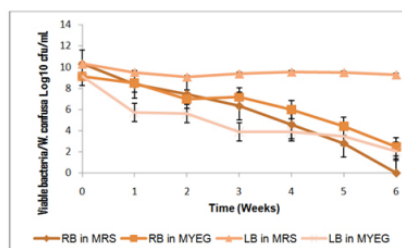


Fig. 1 Viability of *W. confusa* strain (Log cfu/mL) grown in MRS and MYEG (milk-yeast extract-glucose) broth and preserved by refrigeration or lyophilization. RB: refrigerated biomass; LB: lyophilized biomass. The bars indicate standard errors of means.

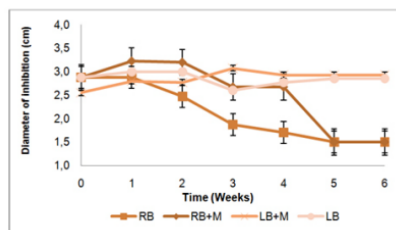


Fig. 2 Antimicrobial activity (zone of inhibition) of *W. confusa* strain and metabolites against *S. aureus*. Strain grown in MRS broth. RB: refrigerated biomass; RB+M: refrigerated biomass and metabolites; LB: lyophilized biomass; LB+M: lyophilized biomass and metabolites. The bars indicate standard errors of means.

Al respecto, obsérvese en el gráfico la gran la pérdida de la actividad de la viabilidad de la bacteria (ver figura 1), y la gran pérdida de la actividad antimicrobiana (ver figura 2), cuando los compuestos activos están bajo refrigeración, comparado a cuando están bajo liofilización. De igual manera, en este artículo se indica lo siguiente: “In lyophilized samples, the best antimicrobial response against the two pathogens was produced by the LB+M fraction in both, MRS and MYEG substrates. The preservation of the antimicrobial activity was the result of the combined effect of viable bacterial strain and its fermentation products, since lyophilization preserves the native structures of strain and metabolites” (entiéndase para este párrafo metabolitos como compuestos bioactivos con capacidad antimicrobiana).

Adicionalmente, a cada material biológico se le debe encontrar las condiciones de sublimación eficientes, por lo cual los datos de las condiciones específicas de liofilización son de alta relevancia.

5. Conclusión con respecto a nivel inventivo.

Consideramos que los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio, y los argumentos esgrimidos en el presente oficio, responden a las inquietudes señaladas por la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio mediante en el requerimiento de fondo del Oficio N° 18 del 3 de enero de 2022.

Agradezco de antemano la atención prestada y la atenta colaboración en las gestiones requeridas.

Cordialmente,



JOSÉ DANIEL RENGIFO MARTÍNEZ

Apoderado

C.C. No. 1.020.791.286

Universidad Nacional de Colombia

Anexos:

1. Capítulo descriptivo.
2. Capítulo reivindicatorio.
3. Comprobante de pago asociado al trámite *“Solicitud de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite relacionadas con el capítulo descriptivo o reivindicatorio o el listado de secuencias o dibujos”*.

CAPITULO REIVINDICATORIO

1. Método de Obtención de un Antimicrobiano Natural Extraído del Residuo Agroindustrial Cutícula de Aloe vera Mediante Extracción con Mezcla de Solventes y Ultrasonido CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

Etapas 1: Suministrar y acondicionar residuos agroindustriales correspondientes a cutículas obtenidas de hojas de Aloe vera.

Subetapa a. Descartar el gel y separar la cutícula haciendo cortes.

Subetapa b. Congelar el residuo agroindustrial cutícula a -80°C .

Subetapa c. Secar las cutículas por liofilización a una presión de vacío de entre 2.1 y 12 Pa, temperatura en el condensador entre -40°C y -50°C .

Subetapa d. Moler las cutículas secas.

Etapas 2: Extraer compuestos de cutículas de hojas de Aloe vera.

Subetapa a. Preparar extractos acuosos con residuos secos de cutícula.

Subetapa b. Realizar una mezcla de solventes utilizando cloroformo – metanol - agua en proporción 2:1:1 respectivamente.

Subetapa c. Añadir la mezcla de solventes al residuo seco de cutícula en proporción 10:1 respectivamente.

Subetapa d. Someter la mezcla (solventes + residuo seco de cutícula) a ultrasonido durante 5 a 15 minutos, a temperatura de 25°C a 28°C .

Subetapa e. Obtener el extracto.

Subetapa f. Filtrar el extracto.

Subetapa g. Concentrar el extracto utilizando un rotavapor.

Subetapa h. Pasteurizar el extracto.

Subetapa i. Congelar el extracto.

Subetapa j. Liofilizar el extracto.