

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 38924

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 73945 de 24 de octubre de 2022, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “KIT PARA PRUEBA DE ELISA INDIRECTO QUE DETECTA ANTICUERPOS CONTRA HAPTENO NATIVO CRUDO Y MÉTODO DE ELISA INDIRECTO PARA DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO DE BRUCELOSIS BOVINA EN SUERO SANGUÍNEO Y LECHE”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de diciembre de 2022 con el N° NC2022/0017908, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, Victoria MAROUN CORTEZ, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificaciones presentadas con motivo del recurso

La sociedad recurrente modifica el capítulo reivindicatorio evaluado por esta Superintendencia y al respecto señala: *“Informo que, con el fin de aportar mayor especificidad a la definición de la presente invención, se han modificado las Reivindicaciones independientes mediante la incorporación de la característica técnica relativa a la extracción con etanol; de modo que queda muy claro que el HN crudo sólo se somete a extracción con etanol, proceso que no daña su estructura, como bien se explica en este memorial”*.

La sociedad recurrente asegura que: *“Habiendo demostrado la inventiva de los rangos de densidad óptica determinados por la solicitante, informo al Despacho que presento junto con el presente recurso un nuevo pliego reivindicatorio en el que se incorporan los valores de las absorbancias en la Reivindicación independiente, ya que los mismos son elementos esenciales de la invención. Lo anterior, en concordancia con lo expuesto por la SIC en la resolución impugnada, en cuanto a incluir esta característica en la Reivindicación independiente”*.

Sobre el aporte de la invención al estado de la técnica

La sociedad recurrente expone los siguientes puntos en relación con la evaluación realizada en el Resolución recurrida:

“(…) i) En el estado del arte nadie ha utilizado el hapteno nativo crudo por el método de iELISA ni en suero sanguíneo ni en leche.

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

Este solo hecho debería ser suficiente para reconocer el nivel inventivo de la presente invención, en la medida que lo que se conocía en el campo técnico era el empleo de hapteno nativo purificado en el método iELISA para detección de brucelosis en bovinos, tal y como se enseña en el documento D1.

La incorporación de hapteno nativo crudo en la presente invención cumple cada uno de los anteriores preceptos establecidos por la SIC, en la medida que:

*i) el HN crudo no había sido empleado por los expertos en el método de iELISA; esto es, en la invención **se adoptan medios técnicos no utilizados con anterioridad**;*

*ii) el reemplazo del HN purificado por HN crudo reviste **el reemplazo de un procedimiento complicado por uno más simple**. La presente invención representa una solución más simple que NO requiere la purificación del HN, y por lo tanto hace más simple la aplicación de la prueba ELISA indirecto en campo, aportando una solución claramente ventajosa al campo técnico;*

*iii) la presente invención supera una dificultad técnica no resuelta por las técnicas tradicionales, incluida aquella que emplea hapteno nativo purificado; como se enseña en el documento D1, "... **los NH no son los antígenos óptimos** en los ensayos inmunoabsorbentes para la brucelosis", en donde se enseña que el NH no muestra diferencias significativas en comparación con sus ELISAS de LPS y PS; mientras que en la presente invención se demostró que el HN crudo muestra mayor especificidad que las pruebas tradicionales. La presente invención aporta una solución a un problema técnico sin resolver, toda vez que el arte previo D1 reconocía que el HN purificado no fue el antígeno óptimo, y no es capaz de identificar falsos positivos (FPSR). Asimismo, la presente invención resuelve las dificultades técnicas existentes en la técnica anterior relativas a la eliminación de animales falsos positivos, así como la detección de falsos negativos (emitidos por las pruebas convencionales) con las consecuentes afectaciones prácticas, sanitarias y de índole económico para los productores, que presentaba la técnica anterior, tal y como la solicitante ilustró en la Figura 5 de la presente invención;*

*iv) el resultado obtenido en la presente invención **es sorprendente** pues permitió identificar los animales verdaderamente positivos partiendo del empleo de HN crudo y no de HN purificado como se conocía en la técnica. La presente invención tiene un efecto sorprendente, como bien se demostró en la solicitud, dado que evitó que 355 animales, que representan el 47,9% de los falsos positivos detectados en las pruebas convencionales, fueran eliminados. Este resultado no pudo haberse anticipado a partir de las enseñanzas del arte previo, menos aún de aquellas obtenidas en un método muy diferente a la ELISA indirecto; y*

*v) el arte previo enseñaba la purificación del HN para la ejecución de la prueba de ELISA, **y la solicitante demostró que la eliminación de esa etapa de purificación es posible sin afectar negativamente el efecto del método**. –
negrilla y subrayado original de texto -*

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

Con base en las anteriores aclaraciones, y en lo dispuesto por la SIC en cuanto a indicios de la existencia de nivel inventivo, la presente invención cumple el requisito de nivel inventivo y es merecedora del título de patente (...).

ii) “Con respecto al antígeno incluido en la prueba de iELISA según la presente invención:

(...) para obtener el hapteno nativo crudo se realizó extracción y precipitación con etanol (tabla de comparación del estado de la técnica, página 14), por lo que no se utilizan tratamientos de purificación para obtener la invención (tabla de comparación del estado de la técnica, página 18). Como se enseña en la Descripción de la presente invención, apartado extracción, páginas 7 y 8, no se incluye tratamiento de purificación. Adicionalmente, la Descripción indica explícitamente que el Hapteno Nativo (NH) ‘se obtiene aplicando extracción con etanol, sin tratamiento de purificación’.

Por el contrario, el documento **D1**, que al igual que la presente invención realizó el mismo proceso de extracción con etanol, adicionalmente realizó un proceso de purificación siendo dializados, liofilizados y digeridos con nucleasas y proteasas. En **D1** utilizaron diferentes antígenos, incluido el hapteno nativo purificado, pero no utilizaron el hapteno nativo crudo.

(...) la extracción y la purificación no son la misma operación. La extracción es una operación utilizada para separar un producto orgánico de una mezcla de reacción o para aislarlo de sus fuentes naturales. Se puede definir como la separación de un componente de una mezcla por medio de un solvente. La extracción de la molécula se puede realizar mediante múltiples metodologías, pero el hecho de tener un componente separado no significa que esté libre de contaminantes. Sin embargo, la purificación eliminará todos los contaminantes del componente extraído.

El aumento de la eficacia de la prueba con el kit de la presente invención también se debe en parte a la precipitación con etanol. El etanol no modifica la estructura química de la molécula del hapteno ya que su función es meramente precipitar y extraer el hapteno nativo crudo y tampoco limpia impurezas”.

De las diferencias técnicas entre la invención y las enseñanzas del estado de la técnica

“La diferencia técnica entre el método de preparación de NH bruto de la presente invención y el método de obtención de NH bruto descrito en el documento D1 radica en que, en la presente invención, el NH purificado no se dializa tras las etapas de precipitación con etanol y no fue digerido con nucleasas y proteinasa K. Este es el hecho que marca la diferencia en la detección de falsos positivos en la presente invención. Por tanto, el antígeno de D1 es diferente del de la presente invención, en la que el antígeno es crudo. Esta es una diferencia esencial con la presente invención, que el examinador ha reconocido en el trámite, pero que se hace necesario explicar una vez más.

Cuando se purifica el hapteno nativo bruto, se produce una reducción de la especificidad del antígeno que se traduce en una mayor tasa de falsos positivos. La presente invención proporciona una solución a este problema, que es común a todos los kits que utilizan hapteno nativo purificado divulgado en documentos, como Alonso-Urmeneta et al. Aunque **D1** al menciona [sic] el uso de diálisis y tratamiento con nucleasas

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

y proteasas, la invención reivindicada revela la capacidad del sistema iELISA para comportarse mejor con respecto a los falsos positivos. En la población de animales vacunados, concretamente en las 83 vacas vacunadas con S19, sus dos Elisas de Hapteno Nativo Purificado de *B. abortus* y *B. melitensis*, los autores encontraron un 26,6% y un 20%, respectivamente. La misma tendencia se observa en las poblaciones vacunadas con Rev1 de 16 cabras y 31 ovejas. (Datos mostrados en la Tabla 3). En el documento D1 (página 753) concluyeron: ‘No importa cuál sea la explicación exacta, se puede concluir que los NH no son los antígenos óptimos en los ensayos inmunoabsorbentes para la brucelosis’, dado que, no muestra diferencias significativas en comparación con sus ELISAS de LPS y PS.

(...)

Ahora, habiendo identificado la diferencia técnica de la presente invención frente al documento D1, es preciso exponer que el incluir hapteno nativo crudo sin ningún tratamiento de purificación de *B. melitensis* 16M, en un procedimiento para diagnosticar brucelosis en bovinos, para mejorar la confiabilidad, utilizando el método **iELISA** **no está divulgado en el documento D3**”. – negrilla y subrayado original del texto -

Del efecto técnico asociado a la invención reclamada

“El efecto técnico derivado de la presente invención proviene del arte de conservar una estructura antigénica lo más completa posible, lo más cercana posible a la naturaleza, que le confiere la mayor especificidad, combinándola con el método cuantitativo de alta sensibilidad de iELISA que permite un diagnóstico más eficiente, reduciendo el porcentaje de animales falsos positivos debidos a la presencia de anticuerpos anti-HN por reacciones post-vacunales y por contacto con animales infectados, los cuales NO son detectados por IDR-HN, lo cual tiene un alto impacto económico en el sector ganadero, con la emisión de falsos positivos y falsos negativos emitidos por el método de IDR-HN en el diagnóstico de brucelosis.

El documento **D3**, aunque utiliza el mismo antígeno hapteno nativo crudo, lo usa por un método cualitativo, diferente al de la solicitud. La diferencia sustancial es que la iELISA **cuantifica** los anticuerpos y el método IDR presenta reacciones falsas positivas debido a la avidez de los anticuerpos. En una reacción postvacunal se simula una infección, es decir, hay presencia de títulos de anticuerpos contra hapteno nativo, sin que la titulación sea la de una infección verdadera. Si bien, IDR emite mejores resultados que las pruebas que miden anti-LPS, eso debido a su especificidad, **el hecho de no poder cuantificar los títulos de los anticuerpos anti-hapteno nativo, hace que el método de utilizado por el documento D3 emita mayor cantidad de falsos positivos (así como falsos negativos)**”. – negrilla y subrayado original del texto -

De la ausencia de motivación razonable

“Así, es preciso distinguir los alcances de dos métodos diagnósticos: una iELISA que es cuantitativa y mide títulos de anticuerpos, versus el método de inmunodifusión radial inversa (IDR) que, aunque también es una prueba inmunológica, **es cualitativo y sólo detecta visualmente la presencia o ausencia de una reacción en un gel**. Por lo tanto, contrario a lo afirmado por el Examinador, el versado en la materia no habría sido motivado por D3 a incluir el HN crudo en una prueba iELISA solo por el hecho que D3 emplea una prueba inmunogénica; es decir, el versado en la materia conoce que el

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

método IDR es cualitativo, mientras que el iELISA es cuantitativo. – negrilla y subrayado original del texto -

Es ampliamente conocido en la literatura que el método de inmunodifusión radial inversa utilizando el antígeno Hapteno nativo crudo (IDR-HN), emite un alto porcentaje de falsos negativos, por lo tanto, un animal infectado puede NO presentar reacción en IDR-HN. En el presente estudio se encontró que hay también altos títulos de anticuerpos anti-HN que resultaron negativos a la prueba de IDR-HN”.

Del prejuicio técnico superado por la invención

La sociedad recurrente asegura que: “(...) en el presente estudio se encontraron animales, por reacción post-vacunación o por contacto con animales infectados, donde se estimula la producción de bajos títulos de anticuerpos (menores a los que se presentan en una infección).

*A pesar de haber tantas contradicciones en la literatura en lo referente al tema de “avidez” de los anticuerpos de muchas enfermedades, también es conocido en la literatura que, los títulos de anticuerpos post-vacunación o debidos al contacto con animales infectados, presentan alta avidez, **lo que pudiera provocar una reacción falsa positiva en el método de IDR-HN debido a que no los cuantifica, ni tiene un punto de corte para diferenciar los vacunados de infectados.** La “relativa alta eficiencia” encontrada en el documento **D3**, se debe al antígeno, pero con la limitante del método cualitativo. Por lo tanto, la presente invención, supera el alcance de lo encontrado en el documento **D3**.*

***IDR-HN** es una **prueba convencional** utilizada en muchos estudios publicados desde el siglo pasado para diagnóstico serológico de brucelosis. Por lo que, **la figura 5 de la presente invención incluye IDR en su concepto de “pruebas convencionales”** contra las que fue comparado el presente experimento, y donde el total de la población estudiada indicada en la figura 5, fue sometida a un comparativo con todas las pruebas convencionales, como se indica en la descripción de la preparación de controles positivos y negativos (Descripción, pág. 11, referente a las pruebas convencionales para la producción de controles; pág. 13, referente a la preselección y validación de controles). Así mismo, la prueba de IDR fue también utilizada como control de calidad de la obtención del hapteno nativo crudo (pág. 20, referente al método de la invención; pág. 21, para la titulación del antígeno de la invención). – negrilla y subrayado original del texto -*

De las pruebas comparativas

*Por lo que, se aclara a esta oficina que, el kit de **iELISA con hapteno nativo crudo** **SÍ fue comparado** versus tres (3) pruebas **anti-LPS** (Tarjeta 8%, Rivanol, Fluorescencia polarizada) y versus una (1) prueba **anti-Hapteno** nativo (Inmunodifusión radial inversa [**IDR**]). Es incorrecto el dato de que la iELISA de la solicitud no haya sido comparada con el método de inmunodifusión radial inversa (IDR), ambas con el mismo antígeno de hapteno nativo crudo). – negrilla y subrayado original del texto -*

Para clarificar el análisis de la solicitud, a continuación, se presentan los resultados del comparativo (en suero sanguíneo) de la prueba de la solicitud versus las 3 pruebas anti-LPS y versus 1 prueba anti-hapteno nativo por el método de inmunodifusión radial inversa (IDR), utilizadas en el experimento como pruebas convencionales señaladas en la figura 5 de la presente invención.

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

La **Tabla 1** del presente estudio, muestra la congruencia expresada en la literatura, donde a mayor sensibilidad, hay menor especificidad en todas las pruebas. Así mismo, comparando los dos métodos con HN, se encontró lo siguiente:

Referente a la especificidad:

- i) La iELISA-HN de la solicitud, en el lote de **baja prevalencia**, muestra el mayor (0,55) grado de acuerdo o índice de concordancia con la prueba IDR-HN; ello debido a que ambas utilizan el mismo antígeno (en dos métodos diferentes).
- En el lote de **baja prevalencia**, donde hay poco contacto con animales infectados, IDR-HN presenta la más alta especificidad (99,49), en congruencia con el 100% encontrado en el documento D3 en su población vacunada y sana (sin contacto con infectados). Sin embargo, esa especificidad del 100% de IDR-HN, el documento D3 la obtuvo hasta 6 meses después de la vacunación, lo que la iELISA-HN distingue en cualquier momento dado que cuantifica los anticuerpos anti-HN de la reacción post-vacunación, lo cual es innovador. – negrilla y subrayado original de texto -
- ii) La iELISA-HN de la solicitud, en el lote de **alta prevalencia**, muestra el menor (0,39) grado de acuerdo o índice de concordancia con la prueba IDR-HN; ello debido al estímulo del mayor contacto con animales infectados y/o vacunados, lo que disminuye la eficiencia de la prueba del documento **D3**.
- En el lote de **alta prevalencia**, se encontró que IDR-HN tiene una **baja especificidad** (58,13), lo que se debe al mayor contacto con animales infectados y vacunados no detectados, emitiendo falsos positivos por no cuantificar los anticuerpos anti-HN". – negrilla original del texto -

Referente a la sensibilidad

En el documento **D3** y en el presente estudio, la sensibilidad de la prueba Rosa de Bengala o Tarjeta, es mayor que la de IDR-HN. La **Tabla 2** del documento **D3**, en animales infectados, muestra que la prueba Rosa de Bengala presenta la **mayor sensibilidad** (92,4 a 100%) que el método de inmunodifusión radial inversa con hapteno nativo crudo de *B.melitensis* 16M el cual mostró una sensibilidad de 89,6 a 97,3 %. En la **Tabla 1** del presente estudio, en ambas prevalencias, la prueba de Tarjeta muestra **mayor sensibilidad que** IDR-HN (en congruencia con D3). En ambos estudios se debe a que el antígeno hapteno nativo, es más específico que el antígeno LPS utilizado en la prueba Rosa de Bengala o Tarjeta. – negrilla original del texto -

La sensibilidad de 89,6 a 97,3 % obtenida en el **D3** para RID-HN en una población 100% infectada, es comparable a la sensibilidad obtenida en el lote de **alta prevalencia [51% de animales infectados]** del presente estudio, donde la iELISA-HN emite una sensibilidad a IDR-HN del 80,57 %. . – negrilla original del texto -

Las anteriores consideraciones demuestran con suficiencia que a partir de D3 el versado en la materia no habría estado motivado a incluir HN crudo en el método iELISA, siendo este último un método cuantitativo mientras que D3 enseña un método cualitativo. Como se explicó antes, D3 obtuvo especificidad del 100% de IDR-HN hasta 6 meses después de la vacunación, mientras que la iELISA-HN permite distinguir en cualquier momento dado que cuantifica los anticuerpos anti-HN de la reacción post-vacunación. Tal efecto

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

técnico no era obvio para el técnico medio y no pudo haberlo derivado de manera evidente a partir de los resultados de una prueba diferente, aunque ambas sean pruebas inmunológicas. Por lo tanto, respetuosamente solicito reconocer la altura inventiva de las presentes reivindicaciones”. – subrayado y negrilla original del texto -

De la no obviedad de la solución reivindicada

“Por último, es preciso poner de presente a ese Despacho que el Examinador se equivoca al mencionar que ‘...sin embargo, el uso de este hapteno no representa ningún efecto asociado, pues en ningún momento se compara el kit de ELISA con hapteno nativo purificado frente al que usa hapteno nativocrudo’ (Página 11 de la Resolución), en la medida que está condicionando el cumplimiento del nivel inventivo a demostrar que el HN crudo es mejor que el HN purificado; no obstante, lo que el examinador debe evaluar para determinar si una invención es inventiva es si la incorporación HN crudo como antígeno en prueba de iELISA era obvia o evidente a partir del arte previo, cuyo efecto técnico no debe necesariamente estar ligado a una mejora frente a otras técnicas conocidas, sino que dicho efecto puede ser de otra naturaleza; en la presente invención, por ejemplo, el resultado del empleo de HN crudo es la determinación de verdaderos positivos en campo. Es decir, para determinar si una invención tiene nivel inventivo el Examinador no debe evaluar que un producto es mejor que otro, sino el hecho que la invención no haya sido motivada por el arte previo. Por lo tanto, el argumento planteado por el Examinador en la Resolución aquí impugnada en un intento por desvirtuar la altura inventiva de la presente invención no se ajusta a la práctica de patentes y debe retirarse”. – negrilla y subrayado original del texto -

De los datos de absorbancia incluidos en la reivindicación

“a. En respuesta a los argumentos del solicitante en cuanto a las lecturas de absorbancia realizadas 405nm, la SIC menciona que dichas lecturas de absorbancia se incluyeron en una reivindicación dependiente; sin embargo, envista de los argumentos del solicitante, dichas lecturas son esenciales para el método y por tanto debían ser incluidas en la reivindicación independiente. No obstante, en un intento por desvirtuar la inventiva de esta característica técnica, afirma que ‘de manera implícita en D1 se tuvieron que haber evaluado cuáles eran las absorbancias correctas para poder determinar que era negativo y positivo frente a los controles y darle validez al test’.

*b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con esta observación. En respuesta al argumento de la SIC en cuanto a que en **D1** se tuvieron que haber evaluado cuáles eran las absorbancias correctas para poder determinar que era negativo y positivo frente a los controles y darle validez al test, me permito aclarar que el documento D1 sólo realiza su estudio con animales 100% infectados y animales 100% sanos, lo cual no sucede en la realidad. Para que un kit sea aplicable en diferentes prevalencias de la enfermedad, necesita una referencia cuantificable de los controles, para así poder ser útil a la humanidad. – negrilla y subrayado original del texto -*

*Ahora, la Fig. 1 del documento D1, para sus controles positivos, muestra un rango de Densidades Ópticas de 0,5 a 1,5 en sus diferentes diluciones, sin especificar un valor específico para realizar el test de la ELISA; en cambio, la presente solicitud muestra los valores específicos de absorbancias de controles para ser usados como referencia de la ELISA de la invención o en cualquier prueba serológica. Así, ante la falta de una sugerencia por parte de **D1** sobre los valores óptimos para la lectura de la densidad*

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

óptica, a partir del conocimiento general en cuanto a la necesidad de tener un valor de referencia de los controles, no pudo haber sido obvio ni evidente el rango determinado por la solicitante, que además teniendo en cuenta que el mismo es específico para el método iELISA basado en HN crudo. – negrilla y subrayado original del texto -

Así, aunque en el campo técnico se conozca que se requiere el valor de densidad óptica de los controles positivo y negativo, esto NO permite anticipar con certeza el resultado en cuanto a los valores óptimos de la densidad óptica que fueron identificados por la solicitante. Entonces tenemos que:

i) Es conocido que, para la interpretación del resultado de una muestra, se requiere el valor de la Densidad Óptica de los controles positivo y negativo, ya que dichos valores son la referencia para calcular el porcentaje de positividad de una ELISA;

ii) Es conocido que, en animales sanos que, por reacción post-vacunación o por contacto con animales infectados, se estimula la producción de títulos de anticuerpos (menores a los que se presentan en una infección), por lo que, el punto de referencia para la validez de una ELISA, es la densidad óptica;

iii) Es conocido que, en alta prevalencia de brucelosis, la distancia entre el porcentaje de positividad de los anticuerpos entre un animal infectado y uno sano, es mínima, por lo que, si no se tiene el valor de referencia de los controles, no tendrá validez el test;

iv) Para llegar determinar [sic] los valores de los controles, en el presente estudio se determinó el comportamiento de titulación de anticuerpos de los subgrupos de animales de la FIG.5 de la presente solicitud, con alta y baja prevalencia, la reacción post-vacunación y el contacto de animales sanos con animales infectados;

*v) Aunque, de manera implícita en el documento D1 se tuvieron que haber evaluado cuáles eran las absorbancias correctas para poder determinar que era negativo y positivo frente a los controles y darle validez al test, **al no darlos a conocer, ninguna persona medianamente versada en la materia podría repetir el test del D1 sin los valores de referencia de los controles.** – negrilla y subrayado original del texto -*

Así entonces, no es cierto que el hecho que en el campo técnico se conozca que es necesario determinar valores de referencia de densidad óptica para los controles, haga obvia o evidente el rango identificado por la solicitante (...)"

De los parámetros

La sociedad recurrente señala lo siguiente: “Como tal, la presente invención también resulta inventiva frente al arte previo con base en el **RANGO exacto** de Densidad Óptica (DO) para la selección de controles liofilizados, el cual es: DO >1 para Controles Positivos y DO 0.20 - 0.28 para Controles negativos. Bajo dichos rangos, cuando estos controles liofilizados se utilicen en el ELISA, deberán presentar una diferencia entre control positivo y negativo ≥ 0.6 para el diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche individual (por animal) y leche a granel (tanque). Ante la falta de una clara sugerencia del arte previo para determinar el rango exacto reclamado por la solicitante, esta característica técnica es inventiva y debe retirarse el rechazo. – negrilla y subrayado original del texto -

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

De las características del kit de diagnóstico para brucelosis en vacunos

“La evidencia de que el hapteno nativo purificado pierde su estructura antigénica, lo que lo hace desventajoso frente al hapteno nativo crudo, es la misma conclusión de los autores del documento D1, donde independientemente del posible motivo, indica que el hapteno nativo purificado, no es el antígeno más óptimo en los ensayos inmunoabsorbentes para brucelosis”.

*Sin embargo, todos estos animales fueron probados con el kit y el método de la presente invención (386+355 =741) y sorprendentemente, alrededor del 50% de los animales que dieron positivo en el primer análisis resultaron negativos (386 vacas) usando el kit de la presente invención. Asimismo, **con la presente invención se evitará la eliminación de 355 animales que representan el 47,9% de los falsos positivos**. Este resultado es sin duda estadísticamente significativo, y es un efecto sorprendente de la presente invención. Cabe señalar que no se debe comparar la diferencia en el beneficio del kit entre 14,02% y 15,24%, que son porcentajes en base al total de animales (n= 2533). O, dicho de otro modo, los porcentajes de la última columna de la figura 5 se refieren al grupo inicial de animales, no a la mejora de la especificidad de la presente invención. – negrilla y subrayado original del texto -*

*Derivado de la población animal de la Figura 5 de la solicitud original, para apoyo técnico de los presentes argumentos y dar mayores elementos de juicio al Examinador, a continuación, se muestran los gráficos de títulos de anticuerpos anti-HN y anti-LPS respectivamente detectados por la invención iELISA con hapteno nativo crudo y un iELISA comercial. Dicha población está dividida en lotes de prevalencia baja (A) y alta (B), y se observan los verdaderos y falsos positivos (**FPSR**) debidos a reacciones cruzadas con otras bacterias, post vacunales y por infecciones transitorias por contacto con infectados, así como verdaderos y falsos negativos emitidos por las pruebas convencionales. – negrilla original del texto -*

*La diferencia en el número de detecciones (figura 5 en la descripción de la invención) se debe a falsos positivos, demostrando un efecto sorprendente del iELISA de la presente invención (Native Hapten de tipo “crudo”); es decir, sin los pasos de diálisis y tratamiento con nucleasas y proteasas respecto al iELISA descrito en el documento **D1**. – negrilla original del texto -*

Es importante notar que nadie ha utilizado el hapteno nativo crudo en ELISA indirecto, todos los autores estudiados realizaron algún procedimiento que alteró la estructura antigénica natural del hapteno nativo. Específicamente D1 usó hapteno nativo purificado restando especificidad antigénica a su estado natural con la consiguiente emisión de un mayor porcentaje de falsos positivos. Lo anterior en un claro indicio de que el empleo del Hapteno Nativo crudo en el método inmunodifusión radial (IDR), que es muy diferente a la prueba de ELISA indirecto, no constituyó una motivación técnica que llevara a los diversos autores de previos estudios a desarrollar una prueba de ELISA indirecto empleando Hapteno nativo crudo, sin purificar, por lo tanto, NO se conocía el uso del hapteno nativo crudo (extraído con etanol, pero sin proceso de purificación) por el método de ELISA indirecto al momento de la presente invención.

*Por tanto, el experto en la materia que se enfrenta al problema técnico no habría considerado las enseñanzas de D1, ya que el documento D1 **NO** ofrece una solución al*

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

problema de falta de especificidad de la prueba ELISA indirecto, identificado en la presente invención". – negrilla original del texto -

Trámite de la Vía Administrativa

Que, para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán "(...) *todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso*", se procede como sigue:

Objeto de la invención

La solicitud en estudio proporciona un KIT para prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo para diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche de un animal y conservada en tanque.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2019/0012373 del 05 de noviembre de 2019, requerida en tres oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 12813 de 10 de agosto de 2021, N° 20021 de 16 de diciembre de 2021 y N° 5686 de 22 de abril de 2022.

En el primer requerimiento de fondo elevado por la Oficina se formularon objeciones frente al contenido de las reivindicaciones por carecer de claridad. En relación con la patentabilidad de la materia incluida en las reivindicaciones 1 a 12 se citó el documento *Evaluation of Lipopolysaccharides and Polysaccharides of Different Epitopic Structures in the Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Brucellosis in Small Ruminants and Cattle* (D1) y el documento *DRG® Brucella ELISA (bovine) (EIA-2497: 96 wells / EIA-5487: 480 wells)* (D2) y consideró la falta de nivel inventivo con respecto a su contenido.

Con el fin de superar las objeciones formuladas por la Oficina, la sociedad solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio y una serie de argumentos en favor de la patentabilidad y la claridad de las nuevas reivindicaciones.

La Oficina consideró pertinente elevar un segundo requerimiento mediante el Oficio N° 20021 de 16 de diciembre de 2021 y elevó objeciones sobre la claridad de las reivindicaciones. En relación con la patentabilidad de la materia se mantuvo la objeción por la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones estudiadas.

En respuesta al requerimiento de fondo N° 20021, la sociedad solicitante modificó nuevamente el capítulo reivindicatorio y presentó argumentos en favor de la patentabilidad de la materia reclamada.

La Oficina consideró pertinente elevar un tercer requerimiento mediante el Oficio N° 5686 de 22 de abril de 2022, en el que mantuvo las objeciones sobre la claridad de las reivindicaciones. En relación con la patentabilidad de la materia se mantuvo la objeción por la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones estudiadas teniendo en cuenta, en esa oportunidad, las divulgaciones de los documentos *Evaluation of*

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

Lipopolysaccharides and Polysaccharides of Different Epitopic Structures in the Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Brucellosis in Small Ruminants and Cattle (D1) y Comparative Analysis of Brucella Serotype A and M and Yersinia enterocolitica 0:9 Polysaccharides for Serological Diagnosis of Brucellosis in Cattle, Sheep, and Goats (D3).

En respuesta al requerimiento de fondo N° 5686, la sociedad solicitante modificó nuevamente el capítulo reivindicatorio y presentó argumentos en favor de la patentabilidad de la materia reclamada.

Esta Oficina verificó los términos de la respuesta y concluyó que subsistían los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo, a pesar de la modificación allegada el 06 de septiembre de 2022, y mediante la Resolución N° 73945 del 24 de octubre de 2022 denegó el privilegio de patente para las reivindicaciones 1 a 13, en virtud de las disposiciones normativas de los artículos 18, 28 literal e) y 30 de la Decisión 486.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

*Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.
(...).*

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente: *“La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con*

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”.

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2022/0017908 del 10 de diciembre de 2022 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia, esta Oficina considera lo siguiente:

La modificación tiene que ver con la especificación de un KIT para prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo que se define en la nueva reivindicación 1.

KIT para prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo para diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche de un animal y de tanque, caracterizado porque comprende: diez (10) microplacas antigenizadas con hapteno nativo crudo, de 96 pocillos cada una (distribuidos en 12 tiras de 8 pocillos cada tira) de fondo plano y claro, con superficie especialmente tratada para una alta capacidad de adhesión del antígeno, con capacidad máxima de 360 microlitros por pocillo, en donde el hapteno nativo crudo, no ha sido purificado y ha sido extraído mediante precipitación con etanol a partir de células de *Brucella mellitenis* cepa 16 M; cinco (5) microplacas de 96 pocillos, sin tratamiento, para realizar la predilución de la muestra; cuatro (4) frascos de sesenta (60) mililitros cada uno con solución de lavado a base de PBS-Tween 20 al 0.05%, diluida en una proporción 1:10; un frasco (1) de cuarenta (40) mililitros de diluyente de la muestra, a base de CABI (Carbonato bicarbonato) a concentración (10 X); un (1) frasco de cincuenta (50) mililitros de diluyente de conjugado, a base de CABI (Carbonato bicarbonato) a concentración (1 X); un (1) frasco de 50 mililitros de sustrato, el cual es una solución de ácido 2,2' – azino - bis (3- etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS); un (1) vial de un (1) mililitro que consta de 25 microlitros de conjugado concentrado, el cual es una inmunoglobulina G – anti Bovina, conjugada con peroxidasa de rábano producida en cabra, el cual está prediluido en un estabilizador de peroxidasas; un (1) frasco de cincuenta (50) mililitros de solución de parada, la cual es dodecilsulfato sódico (SDS) al 4%; un (1) vial de suero sanguíneo positivo liofilizado; un (1) vial de suero sanguíneo negativo liofilizado; un (1) vial de suero de leche positiva liofilizada; y un (1) vial de suero de leche negativa liofilizada; y en donde todos los viales de controles se presentan para su reconstitución en un (1) mililitro de agua destilada; y en donde los viales de suero sanguíneo y suero de leche positivos son controles positivos que presentan una absorbancia ≥ 1.0 , a una longitud de onda de 405 nm, y los viales de suero sanguíneo y suero de leche negativos son controles negativos que presentan una absorbancia de 0.20 – 0.28, a una longitud de onda de 405 nm.

Asimismo, las modificaciones allegadas reclaman un procedimiento como sigue:

Procedimiento de Prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo para diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche de un animal y de tanque, caracterizado porque comprende las etapas de: Distribuir un diluyente de muestra a cada pocillo en una microplaca de predilución; Agregar un control negativo en los pocillos A1 y B1; y un control positivo en los pocillos C1 y D1; Agregar una muestra de suero sanguíneo o leche en los pocillos restantes; Tomar las muestras y controles diluidos en la microplaca de pre-dilución; Pasar las

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

muestras y controles diluidos a una microplaca antigenizada con hapteno nativo; Incubar la microplaca antigenizada; Lavar cada pocillo con una solución de lavado previamente diluida y eliminar el exceso de solución; Agregar un conjugado previamente diluido a cada pocillo; Incubar la microplaca; Lavar cada pocillo con una solución de lavado previamente diluida y eliminar el exceso de solución; Agregar un sustrato a cada pocillo; Incubar la microplaca; Distribuir una solución de parada en cada pocillo y leer una densidad óptica; en donde el hapteno nativo se emplea crudo, sin ningún tratamiento de purificación y es extraído mediante precipitación con etanol a partir de células de *Brucella mellitenis* cepa 16 M; y en donde el control positivo presenta una absorbancia ≥ 1.0 , a una longitud de onda de 405 nm, y el control negativo presenta una absorbancia de 0.20 – 0.28, a una longitud de onda de 405 nm.

Sustento de la modificación

Verificado el sustento de la modificación allegada, esta Oficina advierte que tanto las especificaciones del KIT como el procedimiento ahora reclamados se encuentran divulgados en la Descripción detallada de la invención (Páginas 6 a 20) y en la Mejor forma de realización de la invención (Páginas 20 a 24) .

Por lo tanto, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias.

Del resultado del análisis de patentabilidad

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: *Evaluation of Lipopolysaccharides and Polysaccharides of Different Epitopic Structures in the Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Brucellosis in Small Ruminants and Cattle* (D1) y *Comparative Analysis of Brucella Serotype A and M and Yersinia enterocolitica 0:9 Polysaccharides for Serological Diagnosis of Brucellosis in Cattle, Sheep, and Goats* (D3) pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 06 de abril de 2017.

De las características de la materia reclamada

En primera instancia, a fin de proceder con la revisión de fondo del caso, esta Oficina encuentra pertinente señalar las características técnicas esenciales por medio de los cuales se reclamaron los productos y métodos presentes en el capítulo reivindicatorio allegado bajo el radicado NC2022/0017908 el 10 de diciembre de 2022, principalmente lo revelado en las reivindicaciones independientes tal como sigue a continuación:

Reivindicación 1

KIT para prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo para diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche de un animal y de tanque, caracterizado porque comprende: diez (10) microplacas antigenizadas con hapteno nativo crudo, de 96 pocillos cada una (distribuidos en 12 tiras de 8 pocillos

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

cada tira) de fondo plano y claro, con superficie especialmente tratada para una alta capacidad de adhesión del antígeno, con capacidad máxima de 360 microlitros por pocillo, en donde el hapteno nativo crudo, no ha sido purificado y ha sido extraído mediante precipitación con etanol a partir de células de *Brucella mellitenis* cepa 16 M; cinco (5) microplacas de 96 pocillos, sin tratamiento, para realizar la predilución de la muestra; cuatro (4) frascos de sesenta (60) mililitros cada uno con solución de lavado a base de PBS-Tween 20 al 0.05%, diluida en una proporción 1:10; un frasco (1) de cuarenta (40) mililitros de diluyente de la muestra, a base de CABI (Carbonato bicarbonato) a concentración (10 X); un (1) frasco de cincuenta (50) mililitros de diluyente de conjugado, a base de CABI (Carbonato bicarbonato) a concentración (1 X); un (1) frasco de 50 mililitros de sustrato, el cual es una solución de ácido 2,2' – azino - bis (3- etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS); un (1) vial de un (1) mililitro que consta de 25 microlitros de conjugado concentrado, el cual es una inmunoglobulina G – anti Bovina, conjugada con peroxidasa de rábano producida en cabra, el cual está prediluido en un estabilizador de peroxidasas; un (1) frasco de cincuenta (50) mililitros de solución de parada, la cual es dodecilsulfato sódico (SDS) al 4%; un (1) vial de suero sanguíneo positivo liofilizado; un (1) vial de suero sanguíneo negativo liofilizado; un (1) vial de suero de leche positiva liofilizada; y un (1) vial de suero de leche negativa liofilizada; y en donde todos los viales de controles se presentan para su reconstitución en un (1) mililitro de agua destilada; y en donde los viales de suero sanguíneo y suero de leche positivos son controles positivos que presentan una absorbancia ≥ 1.0 , a una longitud de onda de 405 nm, y los viales de suero sanguíneo y suero de leche negativos son controles negativos que presentan una absorbancia de 0.20 – 0.28, a una longitud de onda de 405 nm.

Reivindicación 20

Procedimiento de Prueba de ELISA indirecto a base de hapteno nativo para diagnóstico confirmatorio de brucelosis bovina en suero sanguíneo y leche de un animal y de tanque, caracterizado porque comprende las etapas de: Distribuir un diluyente de muestra a cada pocillo en una microplaca de predilución; Agregar un control negativo en los pocillos A1 y B1; y un control positivo en los pocillos C1 y D1; Agregar una muestra de suero sanguíneo o leche en los pocillos restantes; Tomar las muestras y controles diluidos en la microplaca de pre-dilución; Pasar las muestras y controles diluidos a una microplaca antigenizada con hapteno nativo; Incubar la microplaca antigenizada; Lavar cada pocillo con una solución de lavado previamente diluida y eliminar el exceso de solución; Agregar un conjugado previamente diluido a cada pocillo; Incubar la microplaca; Lavar cada pocillo con una solución de lavado previamente diluida y eliminar el exceso de solución; Agregar un sustrato a cada pocillo; Incubar la microplaca; Distribuir una solución de parada en cada pocillo y leer una densidad óptica; en donde el hapteno nativo se emplea crudo, sin ningún tratamiento de purificación y es extraído mediante precipitación con etanol a partir de células de *Brucella mellitenis* cepa 16 M; y en donde el control positivo presenta una absorbancia ≥ 1.0 , a una longitud de onda de 405 nm, y el control negativo presenta una absorbancia de 0.20 – 0.28, a una longitud de onda de 405 nm.

Del resultado de la evaluación de nivel inventivo

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

En la Resolución impugnada se observó que las características del producto y método reclamados se anticipan mediante la combinación de los documentos D1 y D3. Sobre el particular, en esta revisión se reitera que la comparación realizada es válida y que las especificaciones reclamadas ahora serían igualmente elegibles para un técnico versado en la materia enfrentado al problema técnico de desarrollo de un kit de diagnóstico basado en la detección de anticuerpos contra el antígeno Hapteno nativo de la Brucella, utilizando el método de ELISA Indirecto en conocimiento de los documentos D1 y D3.

A pesar de que la sociedad recurrente argumenta que el uso de hapteno nativo crudo en una prueba ELISA correspondería con un aporte al estado de la técnica, de la revisión de los documentos D1 y D3 se evidencia que estos ya anticipan este uso, aunque en distintas condiciones:

- D1 describe una prueba ELISA con hapteno nativo purificado.
- D3 utiliza hapteno nativo crudo, pero en una prueba de inmunodifusión radial inversa (RID).

Así que, el argumento del solicitante de que nadie combinó hapteno crudo con ELISA indirecto no es de recibo, ya que una persona normalmente versada en la materia, ante los resultados de D3, estaría motivada a adaptar el hapteno crudo al formato ELISA, especialmente dada la amplia aplicación de esta técnica inmunológica.

En cuanto a los valores de absorbancia a 405 nm ($OD \geq 1.0$ para positivos y $OD 0.20-0.28$ para negativos) se advierte que, aunque son útiles como criterios de calidad no constituyen una contribución inventiva y no corresponden con características técnicas definidas por los inventores al diseñar el KIT y el procedimiento reclamados. Además, establecer un rango de OD para definir positivos y negativos es una práctica estándar en kits de diagnóstico y no implica un avance técnico más allá del estado de la técnica.

La sociedad recurrente afirma que el RID de D3 es un método cualitativo e impreciso, diferente al ELISA, sobre lo cual en esta revisión se precisa que, aunque el método RID sea cualitativo y el ELISA sea cuantitativo, ambos son pruebas inmunológicas para la detección de anticuerpos contra Brucella. La persona versada en la técnica comprende la equivalencia funcional de los antígenos empleados y la intercambiabilidad de insumos diagnósticos entre métodos, adaptando formatos de ensayo. Por lo mismo, la aplicación o uso de la invención tampoco constituye un aporte inventivo, contrario a lo afirmado por la sociedad recurrente en relación con la aplicación expuesta en la presente solicitud.

De tal suerte que, el documento D3 proporciona información concluyente sobre la sensibilidad del hapteno crudo, lo que motiva su uso en otros formatos inmunológicos, como ELISA. El tipo de prueba no desvirtúa la aplicabilidad de los conocimientos previos.

La combinación del ELISA indirecto con hapteno crudo sí está sugerida por la combinación de D1 y D3. D1 establece un protocolo ELISA con hapteno purificado, y D3 demuestra la ventaja del hapteno crudo en sensibilidad, aunque en otro método. Esta combinación se considera como una modificación obvia del método existente en D1 en busca de mejorar la sensibilidad, y, por tanto, no cumple con el criterio de altura inventiva.

Sobre los presuntos efectos indicados en el escrito de recurso, en el concepto de esta Superintendencia no existe ninguna prueba que permita concluir que cualquier efecto técnico provenga del crudo per se. Adicionalmente, ante la derivación evidente del estado de la técnica no es posible aceptar efecto técnico alguno.

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

Así las cosas, no existen razones para revocar la decisión adoptada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 73945 de 24 de octubre de 2022, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a Victoria MAROUN CORTEZ, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 24 de junio de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.06.24
23:00:36 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Ref. Expediente N° NC2019/0012373

