

Radicación 00052026 00000003 Folios 10
Fecha (AMD) 2005-11-01 16 16 51
Trámite 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

11084

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Re Expediente No 000 52026
Solicitud de Patente
Solicitante Aventis CropScience GmbH

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogota, D C , portador de la tarjeta profesional No 2698, obrando como apoderado sustituto del solicitante, en la solicitud de patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No 6874, notificado por fijacion en lista en Agosto 11 de 2005, en los siguientes terminos

1 De acuerdo con el Oficio arriba citado, nuestro poderdante considera necesario someter a la consideracion del examinador los siguientes comentarios con el fin de superar las objeciones a la altura inventiva en el documento W098/27201, dos deacetilasas (una obtenida de estenotrofomonas y la otra obtenida de Comamonas) se han divulgado La información divulgada en W098/27201 se relaciona con la identificacion, el aislamiento y el clonado de estas dos deacetilasas así como su sobre expresion usando un vector de fusion GST

2 En ningun lugar de la descripcion el uso de estas o alguna de estas enzimas en un ensayo a gran escala para la generacion de L-PPT de alta pureza iniciando a partir de N-Acetil-D,L-PPT racemato o para generar el respectivo L-aminoacido cuando se inicia a partir del correspondiente N-Acetil-D, L-racemato se divulgo o sugirio La unica información divulgada en W098/27201 que va mas alla del aislamiento de deac1 y deac2 y su uso en plantas transgenicas se menciona en la columna 7, linea 29-35 del documento US 6,177,616B1 (el cual es una patente US correspondiente a W098/27201) donde se lee "La enzima tiene un espectro de sustrato relativamente amplio Las conversiones superiores

2
31

fueron logradas con acido hipurico (N-benzoilglicina) y N-acetil-L-glutamato. La afinidad por N-acetil-L-PPT esta aproximadamente 50% por debajo del de los dos sustratos arriba mencionados. La deacetilasa tiene una especificidad exclusiva para N-acetil-L-amino-acidos. Usando los correspondientes D-enantiómeros, no se observaron reacciones " (La parte correspondiente en el escrito del PCT en su idioma alemán es pagina 13, ultimo parrafo)

OK.

3 La Tabla 3 no muestra la actividad enantio-selectiva de la deacetilasa debido a que los compuestos usados fueron proporcionados solamente como los L-enantiomeros (ver la nota de pie de pagina 1 de la Tabla 3) Las deacetilasas aqui descritas exhiben una exclusiva especificidad para los N-acetil-L-aminoacidos y que no se observo reaccion cuando se uso el correspondiente D-enantiomero pero en ninguna parte de la divulgacion de W098/27201 se menciona o demostro que no habia impacto negativo (como un efecto inhibitorio) de la presencia de N-acetil-D-aminoacido en tal N-acetil-D, L-racemato concerniente a la actividad de acetilasa dirigida al L-enantiomero empleando *deac1* o *deac2* en esta reaccion

X

4 En casos dirigidos a la aplicacion de N-acetil-D, L-racemato en una planta, la cantidad aplicada del racemato estaba en un rango de 15 mM (ver el folleto PCT en la pagina 17, 2nd parrafo, ultima parte) y el folleto PCT en la pagina 15, 2nd párrafo 1st tercio) Cuando se mira estos numeros, el lector critico debe tener en cuenta que la cantidad proporcionada se relaciona con la cantidad aplicada a las hojas de una planta y no a la cantidad tomada por la planta o que esta presente en la celula de la planta (ver Tabla 4 de la W098/27201)

X

5 En el caso de *deac1*, una prueba no radiactiva se describe en el folleto PCT que inicia en la página 12, ultimo parrafo. La misma se relaciona con *deac2* (ver Ejemplo 11 del folleto PCT en la pagina 22). En una clara diferencia con estas pequeñas cantidades que concierne con el sustrato agregado, se describen concentraciones del sustrato de la presente solicitud de hasta 500 mM y el efecto tremendo de la cantidad incrementada de sustrato se vuelve claramente visible cuando se observa en la Tabla 2 en la pagina 11 de la presente solicitud. Mirando esta Tabla 2, la relacion de conversion a una concentracion dada de sustrato de 50 mM de N-Acetil-D, L-PPT se define como 100%. Incrementando la concentracion del sustrato a 500 mM sin cambiar cualquier otra condicion de reaccion, la proporcion de conversion baja a 66%

?

si bajo reclama todo el rango de 10 a 500mM

6 Adicionalmente a la actividad de deacetilasa ya demostrada de las dos deacetilasas dadas que se describieron en W098/27201, en la presente descripción se demostro claramente que esta reacción también tiene lugar a una mucho mayor concentración de sustrato (como 500 mM) y que aun a estas concentraciones que son relevantes para una producción industrial del respectivo L-enantiomero la reacción resulta en aceptables proporciones de conversión

7 Como resultado de los argumentos arriba establecidos se puede resumir que en W098/27201 no se divulgo nada que vaya mas alla de la actividad de deacetilasa de *deac1* y *deac2* en presencia de bajas concentraciones de sustrato pero no se menciona o sugiere nada concerniente a la aplicación de estas enzimas a una mucho mayor concentración de sustrato (como 500 mM) Tampoco se describe o sugiere en la W098/27201 que una enzima de esta clase en su forma aislada tiene un espacio de vida de por lo menos hasta 55 horas (pagina 12, Tabla 3, ultima linea) o 10 dias en su forma inmovilizada (pagina 13, lineas 22-24) pero los cuales son adicionales prerrequisitos importantes con el fin de usar una enzima tal para la producción preparativa del respectivo L-enantiomero

Xq rechazo de 10 a 150

Aun cuando no lo revela son prop inhibiciones de la enzima y

8 Iniciando de W098/27201, el problema dado fue adaptar / usar una o mas enzimas de deacetilación recombinantes, aisladas, que pertenecen a la clase de las denominadas "Hidrolasas Hipurato", como "deac1" y/o "deac2" para el uso en un proceso a escala industrial con el fin de obtener L-PPT o algunos L-aminoácidos cuando se inicia de los N-acetil-D, L-derivados racémicos del respectivo L-PPT o L-aminoácido (ver la descripción en la pagina 3, linea 26, continuando en la pagina 4, linea 22 Con el fin de resolver este problema, la pureza de la enzima (ver Ejemplos 1, 2, y 5) debe incrementarse, los parametros de la reacción bioquímica conocidos per se deben optimizarse (ver el Ejemplo 6) con el fin de llenar los requerimientos *in vitro*, como llevando a cabo el proceso a altas concentraciones de sustrato (como 500 mM en vez de 25 mM) o remover las moléculas de sustrato no convertidas (descripción en la pagina 4, lineas 3-5 "separando los L-aminoácidos deacetilados obtenidos preparativamente a partir de los no-deacetilados N-acetil-D-derivados y/o los incompletamente deacetilados de N-acetil-L derivados" (ver también pagina 5, lineas 25-29 y la Reivindicación 1(c) modificada)

Xq rechazo de 10 a 150

Es obvio y no es propio de procesos industrial

9 Un aspecto adicional de la invencion puede observarse en la inmovilizacion recta (manteniendo la reactividad y la estabilidad a largo termino) (Ejemplo 6, pagina 13) de la enzima Tabla 4 (pagina 13) por ejemplo divulga que a una concentracion de sustrato de 500 mM N-acetil-D, L-PPT y un tiempo de reaccion de 10 dias a 37°C, se logra una proporcion de conversion de 83% (ver pagina 13, lineas 16-24) Esto realmente muestra el reto de que no solamente el N-acetil-D-PPT inerte debe separarse sino ademas el N-acetil-L-PPT no convertido debe separarse del producto pretendido Nada de esto ni se describe ni se sugiere en W098/27201 sino que se describio por primera vez para esta solicitud especial en la pagina 5, linea 31 continuando en la pagina 6, linea 3, que dice en su texto Ingles "En este contexto, los procesos utilizables son el uso de cromatografia de intercambio de iones en un intercambiador de iones acido o también la extracción de N-acetil-D, L-derivados mediante un solvente organico, tal como, por ejemplo, de metil isobutil ketona, el L-aminoacido o el L-PTC producido arriba pasando a la fase acuosa, forma que es entonces concentrada mediante secado "

→ Ajustes
mas no
N F

10 De acuerdo con los elementos discutidos de la anterior reivindicacion 10 (dirigida al rango de concentraciones de sustrato [dadas de desde 10 a 1 500 mM]) debe eliminarse de las reivindicaciones modificadas En vez de esta reivindicacion separada, el rango de las concentraciones de sustrato empleadas [dadas desde 50 a 1 500 mM] deben ser parte de la nueva reivindicacion 1 modificada (ver abajo) Este nuevo rango es soportado por la divulgacion de la pagina 5, lineas 18-23 en combinacion con las Tablas 2 y 3 y distingue la invencion reivindicada claramente del arte previo, como se cito en la pagina 2, lineas 12-20 de esta solicitud, que se lee como "Significativas desventajas de los procesos en las tres solicitudes de patente descritas arriba, sin embargo, consisten en el hecho de que solo baja concentracion de sustrato (alrededor de 0,5% en el caso de la solicitud de patente DE-A-2939269) puede emplearse, por lo cual la aplicabilidad industrial debe lograrse tan baja como, , "

11 Con el fin de contribuir significativamente en la ubicacion de esta solicitud para su aceptacion, en adiccion, basandose en los argumentos anteriores, se ha restringido el rango de la concentracion de sustrato dada

en la reivindicación 1(a) a 50 mM hasta 500 mM lo cual esta claramente sustentado por la cantidad empleada en los Ejemplos 4 y 6,

12 Aun una combinacion del Documento WO 98/27201 (el cual describe la actividad de deacetilasa de *deac1* y *deac2* bajo condiciones no preparativas) con GB2031896 que describe la separacion de L-MPGA de N-Acil-MPGA no hace obvia la materia sujeto de la presente solicitud. Por ejemplo, en GB2031896 solo se usaron deacetilasas no recombinantes (ver en la página 6, lineas 15-25), y - adicionalmente- en estos ensayos solo concentraciones bajas de sustrato de L-MPGA se aplicaron para todos los cuales solo un caso de muy pobre o ninguna actividad del uso de N-Acil-Derivados de naturales L-aminoacidos se observaron (pagina 6, lineas 36-38), lo cual esta en total contradiccion con los datos dados en la Tabla 1 de la presente solicitud de patente. ya!
ver 1

13 Una correlacion directa de los resultados dados en GB2031896 y aquellos obtenidos en la presente solicitud demuestra claramente el superior resultado espacio/ tiempo de la reacción (columna derecha) el cual es un criterio de eficiencia relevante de un proceso enzimatico. En todos los casos las condiciones aplicadas en la presente solicitud son superiores a aquellas descritas en GB2031896

Ejemplo	Concentracion de sustrato N-Acetil D, L-PPT (mg/ml)	Proporcion de conversion (%)	Obtenido espacio/tiempo (mg/g/h) → ent
1 (biotransformacion con celulas completas)	1,2	68,0	2,9
2 (biotransformacion con celulas completas)	2,0	88,6	3,3
4 (GB2031896 biotransformacion con celulas completas de varias tensiones)	5,0	55,0	4,6
	5,0	73,2	6,1
	5,0	65,4	5,5
	5,0	52,0	4,3
	5,0	45,8	3,8
5 (biotransformacion con lisatos de celulas)	6,0	88,7	5,0

Cr. n. 1. 1. 1.

6 (proteína inmovilizada obtenida de células lisadas)	0,8	86,1	1,8
	0,8	85,0	1,8
	0,8	81,2	1,7

Solicitud de Patente Colombiana No 00052026

Ejemplo	Concentración de sustrato N-Acetil D, L-PPT (mg/ml)	Proporción de conversión (%)	Obtenido espacio/tiempo (mg/g/h)
1 (células liofilizadas de tensión de recombinante E coli-deacetilasa- producción)	133	66	483
2 (enzima inmovilizada recombinante)	133	83	82

14 Establecido lo anterior, la materia sujeto reivindicada en la presente solicitud no es obvia conociendo solamente WO 98/27201 o partiendo de WO 98/27201 en combinación con GB 2031896 Partiendo de WO 98/27201 en combinación con la información divulgada en EP O 358 428 no hace obvia la materia sujeto de la presente solicitud puesto que la EP O 358 428 solo enseña el uso de enzima no aislada (ver en la página 4, líneas 22-25) o preparaciones de enzima enriquecida como una clase máxima de fraccionamiento (ver en la página 10, líneas 15-36) Únicamente varios microorganismos se proporcionan y varios ensayos se describen en donde estos microorganismos se emplean en soluciones de fermentación en crudo

15 Las proporciones de conversión observadas obtenidas a varias concentraciones de sustrato de aproximadamente 40 mM fueron determinadas como 18% (Ejemplo 2), 15% (Ejemplo 3) 35% (Ejemplo 4) 30% (Ejemplo 5) 25% (Ejemplo 6), 78% (Ejemplo 7), 23% (Ejemplo 8) y 97%-100% (Ejemplo 11)

16 Cuando se usa la misma tensión bacteriana que se empleó también en el Ejemplo 11 pero a una concentración de sustrato mayor (208 mM) así

como células inmobilizadas (ver Ejemplo 13 en conexión con el Ejemplo 12), una máxima proporción de conversión (a 40°C) se reportó una bastante pobre proporción de conversión de 24,8% (ver la Tabla respectiva del Ejemplo 13, columna 3), Contrario a lo anterior, en la presente solicitud una proporción de conversión de 83% y por encima se demostro aplicando la aproximación reivindicada, es decir, usando hidrolasas de hipurato recombinante, aisladas, aun a muy altas concentraciones de sustrato como 500 mM

17 Una vez establecido lo anterior, la materia sujeto reivindicada en la presente solicitud no es obvia a partir de la WO 98/27201 en combinación con la EP O 358 428 Partiendo de WO 98/27201 en vista de la información divulgada en DE 43 08 061, no vuelve obvia la materia sujeto de la presente solicitud Lo anterior debido a que DE 43 08 061 únicamente divulga el uso de N-Ac-D, L-PPT a concentración a un máximo de 50 mM (0,25 mM [Ejemplo 5 1], 5 mM [Ejemplo 7], 10 mM [Ejemplo 5 2] y 50 mM [Ejemplo 6] En ninguna parte se ha divulgado estudios cinéticos que puedan proporcionar a la persona experta cualquier clase de información, y si es así, bajo cuales condiciones una conversión bajo condiciones preparativas como bajo concentraciones de sustrato de 500 mM podría llevarse a cabo Teniendo en cuenta lo anterior, la materia sujeto reivindicada en la presente solicitud no es obvia a partir de WO 98/27201 en combinación con DE 43 08 061

Estos datos
son inconsistentes
no sirven para
demostrar

18 Como conclusión de todo lo anterior, se debe establecer que en ninguno de los documentos citados, la requerida alta proporción de conversión (obtenido de espacio/tiempo) de L-PPT o L-aminoácidos a partir de sus correspondientes N-acetil-D, L-precusores a las altas concentraciones de sustrato se han reportado o sugerida La persona experta en el arte no podría recibir a partir de cualquiera de los documentos citados solo o en combinación de varias de estas información suficiente con el fin de llevar a cabo la invención tal como se reivindica

19 No obstante lo anteriormente expresado, y con el fin de referirse más al uso de mayor concentración de sustrato en vista de las diferencias de la presente solicitud y el arte previo citado, nuestro poderdante considera pertinente proponer una nueva reivindicación 1, la cual reemplaza a la inicialmente presentada

En consecuencia se presenta una nueva Reivindicacion 1, para remplazar la No 1 inicialmente presentada

Se mantienen las reivindicaciones 2 a 10 del pliego inicialmente presentado

Se desiste de las reivindicaciones Nos 11 a 14 del pliego inicial

Acompaño al presente memorial la sustitución del Poder a mi favor para este caso

De la señora Jefe,

Atentamente,



LUIS PATINO LEYVA
CC 2 930 616 de Bogota
T P No 2698

REIVINDICACION 1 MODIFICADA

1 Un procedimiento para la preparacion de L-aminoacidos proteinogenicos o no proteinogenicos a partir de sus derivados racemicos N-acetil-D, L, el cual comprende

- (a) emplear derivados racemicos N-acetil-D, L a una concentracion de desde 50 mM a 1 500 mM,
- (b) deacetilar selectivamente N-acetil-L-derivados de los correspondientes L-aminoacidos mediante una resolucion enzimatica utilizando hidrolasas de hipurato recombinante, aislado, mientras que los N-actil-D-derivados de los correspondientes D-aminoacidos no estan deacetilados, y
- (c) separar los L-aminoacidos deacetilados obtenidos preparativamente a partir de los N-acetil-L-derivados no deacetilados y/o los N-acetil-L-derivados incompletamente deacetilados

G HOLLMANN RESTREPO

AB GAD S LTDA

CAHO
39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

REF Poder otorgado por la sociedad Aventis CropScience GmbH, domiciliada Berlin, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Bogota D C , portador de la tarjeta profesional No 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Bogota D C , portador de la tarjeta profesional No 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso

Señor Supermendente,

Gustavo Hollmann Restrepo

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C C No. 2 878 023 de Bogota

T P No 5903

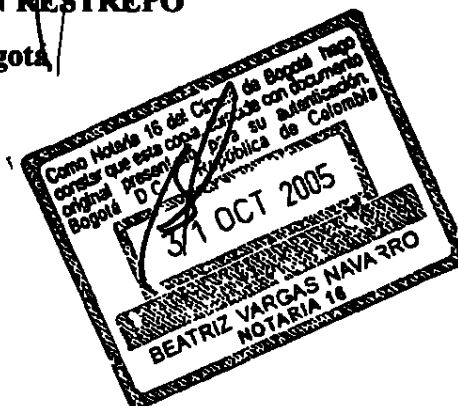
Acepto la sustitucion,

Luis Patiño Leyva

LUIS PATIÑO LEYVA

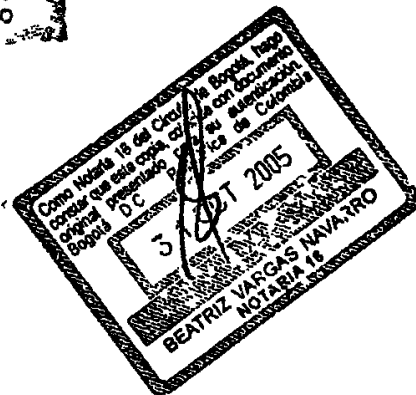
C C No 2 930 616 de Bogotá

T P No 2698



AUTENTICACION DE FIRMA
COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art 84 C PC mod Decr 2282 de 1989, art 1 mod 38)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del circulo
 de esta ciudad comparecio personalmente
Gustavo Holman
 identificado con C C **28.780.002**
 expedida en # **376** y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No **5952** del Consejo.
 Por el leudaturo, con documento di-
 stinto **Supra**
 y declara que la firma puesta en este escrito es
 suya

 Firma del declarante
13 JUL 2005
 En Bogota D C a
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



92
90
1

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
(Apoderado)
AVENTIS CROPSCIENCE

ASUNTO	Radicación	00-52026
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11700
	Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica

Documentos estudiados

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios 24 a 38) y las reivindicaciones 2 a 14 (folios 39 a 41)
La nueva reivindicación 1 anexada en el folio 91
Concepto técnico 1148 de 11 de agosto de 2005
La respuesta al concepto técnico 1148 de 1 de noviembre de 2005

La presente solicitud reivindica prioridad alemana N° 199362 9 de 20 de julio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

Objeto de invención

El objeto de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la producción de L-Aminoácidos a partir de la mezcla racémica de los ácidos derivados D,L. El procedimiento se caracteriza por el uso de hipurato hidrolasas recombinantes aisladas, que deacilan selectivamente los N-acetil-L- derivados para generar L-aminoácidos. Adicionalmente, el procedimiento comprende la separación preparativa de los L-aminoácidos obtenidos, de los N-acetil-D derivados que no son deacilados y del exceso de N-acetil-L- derivados que no alcanzan a reaccionar.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC C12P41/00, C12N15/55, C12N9/80, C12P13/04

Reivindicaciones de uso

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de producto o procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas tengan nivel inventivo y sean susceptibles de

aplicación industrial"

Tal como se mencionó en el concepto 1148, las reivindicaciones 11 a 14 reclaman el uso de una o varias hipurato hidrolasas, para la producción enantio-selectiva de uno o varios L-aminoácidos. Siendo que la Decisión 486 contempla el otorgamiento de patentes para invenciones de producto y procedimiento, más no de uso, las reivindicaciones 11 a 14 no se encuentran dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

Determinación del estado de la técnica

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o en su caso de la prioridad reconocida

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad también se considerará dentro del estado de la técnica el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 20 de julio de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como antecedentes (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	DE4308061	Neue Aminosäure-deacetylase mit Spezifität für L-N-Acetylphosphinothionin, ihre Herstellung und Verwendung	1994-09-15
2	WO9827201	Novel Genes Coding For Aminoacid Deacetylases With Specificity For N-Acetyl-L-Phosphinothionin, Their Isolation And Their Use	1998-06-25
3	EP 0358428	Process for producing optically active compounds	1990-03-14
4	GB2031896	A Process For The Optical Resolution Of D,L-2-Amino-4-Methylphosphinobutanoic Acid (L-MPGA)	1980-04-30

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

La reivindicación 1 reclama un procedimiento para la producción de L-aminoácidos a partir de N-acetil D,L-dervados. El procedimiento que está caracterizado por el uso de hipurato hidrolasas recombinantes aisladas, que de-acetilan selectivamente los N-acetil L-dervados para formar L-aminoácidos, con la posterior separación de dichos L-aminoácidos de los N-acetil D -dervados, no de-acetilados y de los N-acetil L-dervados, incompletamente de-acetilados, donde la concentración del sustrato es de 50 a 500mM. La reivindicación 7 reclama el anterior procedimiento donde las enzimas son deac1 de Stenotrophomonas sp y/o deac2 de camomonas acidovorans

Los documentos citados en el concepto técnico 1148 siguen afectando el nivel inventivo de la invención de la siguiente manera

El documento (WO98 27201) o D2, revela la obtención de N-acetil-fosfinotncin-deacetilasa a partir de Stenotrophomonas sp y Comamonas acidovorans. Aun cuando el solicitante insista en que las enzimas usadas en la presente solicitud son "recombinantes", esto no las hace diferentes a aquellas divulgadas en D2, dado que el proceso de obtención de la enzima bien sea aislamiento o producción recombinante, no modifica la identidad de la enzima ni su actividad. Por esta razón, se establece que las enzimas empleadas en la presente solicitud ya habían sido divulgadas en la anterioridad D2, así como su especificidad por los enantiómeros L lo que sugiere que dicha enzima en mezclas racémicas cataliza únicamente la de-acetilación de la forma L.

El Documento (GB 2031 896) o D4 revela un procedimiento para la resolución de una mezcla racémica de un N-acil derivado de D,L-MPGA empleando una de-acilasa estereoespecífica de origen microbiano, la cual tiene una actividad hidrolítica específica ópticamente, que elimina el grupo acil del N-acil-L-MPGA para dar una mezcla de L-MPGA y N-acil-D-MPGA, y la posterior separación de L-MPGA de la mezcla. La separación del producto L-MPGA del sustrato N-acil-D,L-MPGA, se efectúa a través de cromatografía de intercambio iónico hasta alcanzar una pureza del 90%, sin la necesidad de emplear material estereoespecífico en la columna para

lograr una separación eficiente del L-aminoácido del derivado N- acil-D MPGA que no reacciona y del exceso de N- acil-L MPGA

De acuerdo con lo anterior, y siendo que la especificidad enantiomérica de las N-acetil-fosfinotricin-acetilinas provenientes de *Stenothrophomonas* sp y *Comamonas acidovorans* ya era conocida a partir de D2, la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, que era proveer un proceso para la obtención de L-aminoácidos a partir de las mezclas racémicas de derivados N-acetil -L-D-aminoácidos, resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia, quien simplemente podría partir de las enzimas divulgadas en D2, y emplearlas en el procedimiento ya descrito en D4, para efectuar la resolución óptica de derivados acilados de D,L aminoácidos

Por otra parte cabe mencionar que en la práctica normal de investigación los procedimientos de separación empleando cromatografía de intercambio iónico son comúnmente empleados. Y por ende, el proceso de separación usado en la solicitud en estudio no constituye un aporte significativo al estado de la técnica, más aun cuando existía evidencia que habían sido utilizados en D4 con el mismo propósito con el que se usaron en la presente invención

La reivindicación 8 de la solicitud en estudio contempla la inmovilización de las desacetilasas. En el ejemplo 6 y en la reivindicación 13 del documento D4, se describe la inmovilización de la enzima sobre DEAE*Sephacel-gel y la deacetilación de N-Acetil-D,L-MPGA con dicha enzima inmovilizada. Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica

La reacción de conversión del procedimiento reclamado (reiv 9) se efectúa a temperaturas iguales a aquellas divulgadas en el estado del arte (D1-D4)

Ahora bien, el solicitante presenta en su respuesta del 1 de noviembre un cambio en el rango de concentraciones de sustrato empleado en el procedimiento reclamado (reiv-10), el cual ahora se encuentra entre 50 y 500mM y argumenta que el presente procedimiento presenta un estudio a escala industrial, y que para ello encontró que es necesario emplear una enzima con una mayor pureza, optimizar los parámetros de reacción y remover el sustrato no transformado del medio de la reacción

Un técnico en la materia conoce que las enzimas presentan un punto de saturación por sustrato, y es por esto que en los procesos industriales las condiciones de reacción deben ajustarse, a la vez que se recomienda la remoción de sustrato no transformado para evitar dicha saturación (este es el principio de los procesos continuos). Adicionalmente, el rango de concentración de sustrato empleado en el proceso reclamado es tan amplio que no podría decirse que se trata únicamente de un proceso industrial, incluso la concentración de 50mM es cercana a las concentraciones de sustrato empleadas en los ensayos de las antenoridades. Así mismo, es claro para un profesional en la materia que el escalonamiento de un proceso se logra mediante ensayos sistemáticos y de rutina propios de la actividad investigativa. Por esta razón, los ajustes realizados al proceso derivado de la antenoridad D4 y de las enzimas divulgadas en D2 para dar como resultado el procedimiento reclamado en la presente solicitud, resultan derivados evidentemente del estado de la técnica

Por otra parte, el solicitante anota que comparando los resultados obtenidos en la antenoridad D4, y la presente solicitud, en esta última se presentan resultados sorprendentes reflejados en un factor denominado "espacio/tiempo". Aun cuando el

solicitante argumente que este parámetro es un criterio de eficiencia relevante en un proceso enzimático, es claro que dicho factor depende directamente de la concentración de L-aminoácido resuelto y teniendo en cuenta que la concentración de sustrato empleada en la presente solicitud es hasta 166 veces mayor a aquella empleada en la anterioridad y haciendo uso de los ajustes descritos anteriormente es de esperarse una cantidad de producto resuelto a la vez muy alto proporcional a la concentración de sustrato. Así pues, que los resultados obtenidos y la magnitud de dicho factor espacio tiempo obtenido no es inesperado, ni representa un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica.

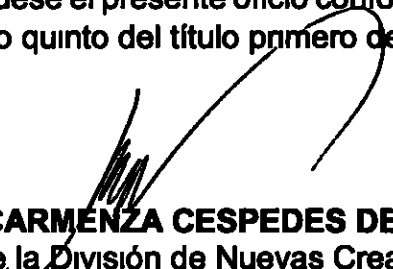
Así las cosas, un técnico versado en la materia podría llegar sin ningún nivel inventivo a la solución propuesta en la presente solicitud. Por ende se considera que la invención la presente invención (reivindicaciones 1 a 10) es obvia y se deriva evidentemente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	DE4308061	1-10	Nivel inventivo
2	WO9827201	9	Nivel inventivo
3	EP 0358428	9	Nivel inventivo
4	GB2031896	1-10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 DIC 2005

CONCEPTO TÉCNICO N° 1945	EXAMINADOR TÉCNICO Código N° 202063	EXAMINADOR JURÍDICO Código N° N.A.
-----------------------------	--	---------------------------------------