

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-124408- -00011-0000

Fecha: 2013-06-28 15:59:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 26

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: MÉTODOS PARA DETECTAR EL EVENTO ÉLITE EE-GH5 EN
UNA PLANTA

Expediente: 09.124.408

TITULAR: BAYER CROPSCIENCE N.V.

Asunto: RECURSO DE REPOSICIÓN

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **BAYER CROPSCIENCE N.V.**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** en contra de la Resolución No. **27350** del 10 de mayo de 2013, por la cual se negó la patente de invención de la referencia, para que la revoque y en su lugar se conceda el privilegio de patente solicitado.

Sirven de fundamento los siguientes hechos y argumentos:

HECHOS

- La sociedad **BAYER CROPSCIENCE N.V.**, mediante escrito radicado el 04 de noviembre de 2009, con el número 09.124.408, solicitó la entrada a fase nacional de la solicitud de patente de invención titulada "PLANTAS DE ALGODÓN CON TOLERANCIA A INSECTOS Y MÉTODOS PARA IDENTIFICARLAS" que corresponde a la solicitud Internacional PCT/EP2008/002667 del 31 de marzo de 2008.

- Realizado el examen de forma, se ordenó publicar el extracto de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial 626, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.
- Realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante mediante Oficio No. **16713**, notificado el 25 de septiembre de 2012, para que se pronunciara sobre la patentabilidad de la invención en términos de claridad, excepciones de patentabilidad y nivel inventivo.
- El solicitante respondió oportunamente los requerimientos realizados, mediante escrito radicado el 06 de febrero de 2013, y presentó un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por veintiún (21) reivindicaciones.
- Mediante Resolución No. **27350** del 10 de mayo de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó la patente de invención solicitada.

FUNDAMENTOS DE LA DIRECCIÓN

La Dirección fundamenta la decisión sosteniendo lo siguiente:

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento DI divulga las secuencias de nucleótidos que codifican para Cry1Ab que se encuentra en el evento EE-GH5 (Pág. 1 Resumen), además divulga métodos de detección de dicho gen usando PCR, por lo cual usa sondas y cebadores específicos para dicho gen (Pág. 20 Ej. 3 líneas 20 y 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en el documento DI consiste en que la invención se refiere a métodos que incluyen un cebador y sondas específicas para el evento EE-GH5 que contiene el gen para Cry1Ab.

No hay evidencia de efecto inesperado como consecuencia de identificar un punto de inserción distinto para el gen Cry1Ab, de manera que cambie el segmento de DNA flanqueante de la planta.

El problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en cómo encontrar cebadores y sondas específicas para el gen Cry1Ab que presenten secuencias flanqueantes no reportadas con anticipación a la fecha de prioridad.

Sin embargo, para la persona del oficio normalmente versada en la materia resulta evidente buscar otro sitio de inserción con lo cual obtendría una planta transgénica resistente según el gen insertado, ya que dichas técnicas se encuentran ampliamente difundidas en el estado de la técnica'. La detección de este nuevo evento de inserción usa las mismas técnicas moleculares que el método reportado en el documento D1, y que son de uso común para la detección de genes foráneos insertados en el genoma de plantas, dichos métodos utilizan cebadores específicos para el segmento flanqueante en el genoma de algodón. Además, el diseño de dichos cebadores usando el método de entrelazado térmico asimétrico (PCR TAIL) para la recuperación y el mapeo de secuencias genómicas que flanquean inserciones de ADN, ya había sido previamente divulgado en el documento D2 y corresponde a un proceso rutinario en el laboratorio. Se aclara además que la determinación de la cigosidad (reivindicación 14) de una planta es un proceso rutinario, a partir de los resultados de la detección del evento, que una persona normalmente versada en la materia está en capacidad de realizar y aplicar a un caso en concreto. Por tanto la materia reclamada en la presente solicitud implica el uso de equivalentes técnicos conocidos y selección entre un número de posibilidades conocidas sin ningún efecto inesperado, dado que el resultado obtenido está previsto en el estado de la técnica y reside en conferir resistencia a la planta.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría cebadores y sondas específicas del gen Cry1Ab en el evento EE-HG5 diseñado, usando las técnicas divulgadas en el documento D2 y aplicándolas en el método de detección de eventos en algodón divulgados en el documento DI para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 21 no mencionan características técnicas adicionales, ya que hacen referencia a métodos de detección del evento, de la cigosidad o de la estructura de los cebadores y sondas necesarios para aplicar

dichos métodos, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante afirma que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la solicitud puesto que no divulgan una planta de algodón con el evento élite descrito en la presente solicitud. Se aclara a la solicitante, que el documento D1 divulga la inserción del gen Cry1Ab en plantas de algodón y el efecto técnico que trae la inserción y el documento D2 divulga el diseño de cebadores/sondas y la detección de eventos de inserción usando PCR TAIL.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el problema técnico de la solicitud no consiste en proporcionar cebadores para determinar un evento de élite sino proporcionar una planta de algodón que comprenda una secuencia de ADN que codifica Cry1Ab con alta tolerancia a los insectos lepidópteros, se aclara que el capítulo reivindicatorio se encuentra enfocado a la detección del evento, y que si el objeto de la invención no es dicho método si no la planta modificada, entonces la solicitud se encuentra dentro de las excepciones de la patentabilidad según el Artículo 20 literal c de la Decisión 486. Al respecto es pertinente reiterar que la materia estudiada consiste en un procedimiento para identificar el evento de transformación genética y no en el producto genéticamente modificado.

ARGUMENTOS DEL RECURSO

En primer lugar deseo expresar mi total desacuerdo con las razones expuestas por ese Despacho respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la presente invención cumple con el nivel inventivo necesario para que le sea concedido el privilegio de patente de invención. A saber:

Establece el artículo 18:

"Art. 18

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".

En este sentido es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe:

"- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

-Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano

- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

- Deducir el problema técnico objetivo

*- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia."*¹

En este mismo sentido, el Instructivo establece:

"En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio **"Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad"**, Bogotá D.C., Febrero 8, 2012, Pág. 72 - 73.

- ***Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.***
- *Superación de un prejuicio técnico (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.*
- *Simplicidad: remplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- ***Efecto técnico sorprendente.***
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias.*
- *Necesidad de más de dos documentos para examinar nivel inventivo.*
- *En un proceso: eliminación de una etapa considerada necesaria, sin que ello produzca un efecto perjudicial.*
- *Transferencia de la manera de hacer las cosas desde un campo de la tecnología no relacionado con el Invento.”² Negrita fuera del texto.*

Así bien, el Despacho considera que la invención de mi representada se ve afectada en su nivel inventivo por **D1** (WO03093484) y **D2** (The Plant Journal 8(3), 457-463).

El Despacho establece que la diferencia entre la invención y **D1** consiste en que la invención se refiere a métodos de detección del evento EE-GH5, el cual contiene el gen Cry1Ab. De acuerdo con el examinador, **no hay evidencia de un efecto técnico inesperado**, causado por la identificación de un **punto de inserción diferente** para el gen Cry1Ab, de manera que **cambie el segmento de ADN flanqueante** de la planta.

El Despacho por lo tanto establece que el problema técnico objetivo es encontrar cebadores y sondas específicos para el gen Cry1Ab, el cual presenta secuencias flanqueantes no reportadas con anticipación a la fecha de prioridad.

² Íbidem, Pág. 74.

Diferencias técnicas entre la invención reivindicada y el documento D1

D1 describe el Gen Cry1Ab y la expresión del gen Cry1Ab bajo control de un promotor 35S en plantas transformadas, tal como el algodón. **D1** adicionalmente describe 4 eventos de algodón, y describe que ellos *"estuvieron sujetos a análisis molecular para confirmar la presencia de transgénicos"* (página 20, líneas 20 - 21); *"la expresión de la proteína Cry1Ab modificada fue determinada en las hojas, los terminales, cuadros, flores y muestras de capullos usando ELISA"* (página 21, líneas 1 -2), *"larvas CBW fueron alimentadas en los cuadros, hojas y los terminales obtenidos de hojas en el campo. El peso de las larvas sobrevivientes fue medido para los diferentes eventos"* (página 12, líneas 10-11). Así mismo **D1** describe de forma general que *"En el campo, las plantas fueron infestadas de manera artificial por larvas neonatas CBW. El daño a las hojas, terminales, cuadros, flores blancas y capullos fueron calificados y el conteo fue hecho cada 8 días en agosto y septiembre. Una medida fue hecha por sobre las cinco fechas de observación. El análisis estadístico indica que diferencias significativas fueron encontradas en la severidad media del daño de los terminales, las flores blancas y los capullos. También, el número medio de los cuadros dañados y de los capullos dañados fue más alto para los controles que para los eventos Cry1Ab; el número medio de larvas en los cuadros también fue significativamente reducido en comparación con los controles."* (Página 22, líneas 4 - 10). Finalmente y como también es indicado por el Despacho, **D1** además revela que la presencia de transgénicos puede ser confirmada por análisis molecular (página 20, líneas 20 - 21).

La presente invención describe las características moleculares (ver el Ejemplo 2, páginas 33 - 34) y los métodos de detección (Ejemplo 3 - 5, páginas 34 - 44) de EE-GH5, un evento de élite transformado por el gen Cry1Ab bajo el control de un promotor S7 de un virus del trébol doble subterráneo (página 33, líneas 1 - 3). EE-GH5 ha sido identificado como un evento de algodón Cry1Ab el cual tiene ... *buena expresión y estabilidad del gen de resistencia a insectos, y se evaluó su compatibilidad con características agronómicas óptimas, tales como la altura de la planta, la altura hasta el nodo, la retención de capullos, firmeza, el vigor, la longitud de las fibras, la fuerza de las fibras y el rendimiento del algodón. El evento seleccionado fue introducido en diferentes antecedentes comerciales genéticos, y los resultados de las pruebas de campo*

en diferentes ubicaciones fueron comparadas. Las plantas fueron sometidas con infestación de insectos usando diferentes tratamientos. Las plantas exhibieron un buen control de insectos. Adicionalmente el evento tuvo hojas, flores y morfología de capullos normales, excelente fertilidad y no presentó enfermedades o susceptibilidad anormal a los insectos en los múltiples antecedentes genéticos. Durante la introgresión dentro de múltiples antecedentes genéticos ningún problema aberrante o anomalía fue observada (página 33, líneas 5 - 15).

D1 no revela información de la secuencia del punto de inserción del transgénico de cualquiera de las plantas de algodón transformadas por el gen Cry1Ab. Por lo tanto, aunque **D1** describen que la presencia de transgénicos puede ser detectada por medio de análisis molecular, dicho documento no describe los métodos para detectar de manera específica un evento de algodón transformado usando la información de la secuencia del transgénico y las secuencias que flanquea la planta transgénica. Los métodos descritos en **D1** podrían por lo tanto detectar cualquier evento que comprenda el gen Cry1Ab, incluyendo eventos con una baja expresión del gen Cry1Ab, eventos con una baja resistencia a los insectos, y eventos con unas pobres características agronómicas.

D1 tampoco describe las características detalladas del evento, tales como cuáles eventos tienen buena expresión y la estabilidad del gen de resistencia a los insectos, tiene una buena compatibilidad con unas óptimas características agronómicas, tienen buen control de insectos en diferentes antecedentes genéticos comerciales, tienen morfología normal, excelente fertilidad, ninguna enfermedad o susceptibilidad anormal a los insectos y ningún problema aberrante o anomalía.

Basado en lo anterior, concuerdo con el Despacho en que las diferencias, entre la solicitud de mi mandante y **D1**, consisten en que la primera se refiere a métodos que incluyen cebadores y sondas específicas para el evento EE-GH5, el cual contiene el gen para Cry1Ab. No obstante lo anterior, disiento en que no hay evidencia de un efecto inesperado causado por la identificación de un punto de inserción diferente para el gen Cry1Ab. El efecto técnico atribuible a esta diferencia es aquel que los métodos actualmente reivindicados permiten específicamente y de una manera inequívoca detectar un evento de algodón

que comprende el gen Cry1Ab el cual tiene un buen control de insectos combinado con unas óptimas características agronómicas.

Efecto técnico inesperado atribuido a las diferencias técnicas señaladas

Como fue indicado en la solicitud (ver, por ejemplo, página 1, líneas 15 - 25), *La expresión fenotípica de un transgénico está determinada tanto por la estructura del gen mismo como por su ubicación en el genoma de la planta. Al mismo tiempo, la presencia de un transgénico en una ubicación diferente en el genoma afectaría el fenotipo general de la planta de diferentes maneras.* El genoma del algodón tiene un tamaño el cual está estimado en el rango entre 880 Mb y 2.5 Gb (ver Plant Physiol. 145: 1303-1310). El número de posibles sitios de integración de un transgénico es por lo tanto inmenso.

Un evento de élite es por lo tanto seleccionado de un grupo de eventos, basado en la expresión y la estabilidad del transgénico y su compatibilidad con las características agronómicas óptimas de la planta que lo comprende. Usualmente un alto número de transformantes se seleccionan para llegar a una planta que cumpla con todos los requerimientos establecidos para la aplicación comercial de dicha planta.

El evento de la presente solicitud, el cual es específicamente detectado con los métodos reivindicados, ha sido seleccionado basado en un extensivo procedimiento de selección apoyado en la buena expresión y estabilidad del gen de resistencia a los insectos y en su compatibilidad con las características agronómicas óptimas.

Es completamente inesperado que en un evento, teniendo el sitio de inserción y la estructura de ADN como se describe en la invención de la referencia, y el cual puede ser detectado específicamente con los métodos reivindicados, cumpla con todos los requisitos para la aplicación comercial de dicha planta.

Primero, no se puede anticipar del estado de la técnica que el sitio específico de inserción con las secuencias como fueron descritas en el presente documento permita una buena expresión del transgénico, y no afecte de

manera negativa el fenotipo general de la planta. De hecho, **D1** no describe cuál de los eventos tiene características agronómicas benéficas, ni tampoco describe en qué posición en el genoma del algodón el transgénico ha sido insertado.

Segundo, las propiedades del evento, el cual puede ser específicamente detectado usando los métodos reivindicados, no pueden ser anticipadas del estado de la técnica. **D1** describe de manera general que las plantas transformadas "... estuvieron sujetas a análisis molecular para confirmar la presencia de transgénicos", y que en las pruebas de campo de eficacia y control de insectos, el número medio de cuadros dañados y de capullos fue más alto para los controles que para los eventos Cry1Ab, y que el número medio de larvas en los cuadros fue significativamente reducido en comparación con los controles. Adicionalmente, **D1** muestra datos en la expresión Cry1Ab en 5 eventos medidos por ELISA, y el peso de las larvas sobrevivientes en el ensayo de toxicidad de laboratorio de 5 eventos (página 20, línea 20 a página 22, línea 10). **D1** no da ninguna indicación de características agronómicas de los eventos.

A partir de la presente solicitud, es claro que EE-GH5, el cual es específicamente detectado con los métodos reivindicados, combina un buen control de insectos con las características agronómicas óptimas. La presente solicitud también especifica de manera adicional estas características agronómicas. Por ejemplo, está descrito que el evento tiene buena expresión y estabilidad del gen de resistencia de los insectos, es compatible con las características agronómicas óptimas que fueron evaluadas tal como altura de la planta, altura al nodo, retención de capullos, firmeza, vigor, longitud de la fibra, fortaleza de la fibra y rendimiento del algodón. El evento fue introducido dentro de diferentes antecedentes comerciales genéticos. El evento tuvo hojas, flores y capullos de morfología normal, excelente fertilidad, y no presentó enfermedades o susceptibilidad anormal a los insectos en los múltiples antecedentes genéticos" (página 33, líneas 5 – 15 y página 44, líneas 15 - 25). Aún más, el evento está caracterizado por su tolerancia al glufosinato (página 31, líneas 2 - 3), y puede ser ventajosamente combinado con otros eventos de élite" (página 44, línea 26 a página 45, línea 8).

Información adicional y datos del proceso de selección de EE-GH5, están listados en la Declaración del inventor Linda Trolinder (ver Anexo i)), la cual fue usada en el trámite de la solicitud europea correspondiente. Dicha Declaración confirma y amplía los criterios de selección y las propiedades. El párrafo 9 de la declaración indica "secuencias de ADN extrañas o truncadas rodean el sitio de inserción del evento", "una capacidad inconsistente para controlar infestación de lepidópteros o inconsistencia en la tolerancia al glufosinato en una o más generaciones" y " falta de desempeño cuando es acumulado con otros eventos". En el párrafo 10 se menciona que el evento de élite EE-GH5 fue "genotípicamente aceptable en el sitio de inserción del evento", fue "equivalente de manera sustancial para los propósitos de la revisión de regulación requerida" y tuvo "un desempeño superior cuando fue acumulado con al menos un evento Cry". Las propiedades de los diferentes eventos en los procedimientos de selección están resumidas en la Tabla 1. EE-GH5 (indicado en la tabla como T304-40) y el Evento 2, ambos mostraron buena expresión, eficacia frente a los insectos, características moleculares, y propiedades de expresión del gen al ser acumulados con otros eventos Cry, pero EE-GH5 superó al Evento 2 en rendimiento (columna 6 en la Tabla 1), lo cual conduce a la elección final de evento élite EE-GH5.

Casi todas las características descritas en la solicitud misma y en la Declaración anexa no han sido descritas o sugeridas en **D1**. Basados en dicha anterioridad no habría ningún incentivo para que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica siquiera evaluara estas características en el proceso de selección de un evento de élite.

En conclusión, es completamente inesperado a partir de las enseñanzas de **D1** que la integración del gen Cry1Ab en el sitio actual de inserción pueda calificarse como un evento de élite, ni tampoco podría anticiparse cuáles serían las características agronómicas y moleculares óptimas. Lo cual también es aplicable para los métodos, kits, y estructuras de ADN reivindicados; de ninguna manera podría haberse anticipado a partir de **D1** que las estructuras de ADN reivindicadas, las cuales son la base de los métodos y kits reivindicados, sean identificadores únicos de un evento el cual es calificado como un evento de élite, ni cuales debían ser las características moleculares y agronómicas de este evento.

El problema técnico

Basados en las diferencias técnicas entre el estado de la técnica y la materia objeto de protección actualmente reivindicada, el problema a ser resuelto puede ser formulado como métodos para detectar de **manera específica** un evento de algodón que comprende el gen Cry1Ab, el cual tiene un **buen control de insectos combinado con unas óptimas características agronómicas**.

Así bien, la solución a este problema son los métodos, kits, cebadores y ácidos nucleicos que detectan de manera específica o caracterizan al evento EE-GH5. Los ejemplos del texto de patente como fue presentado y la información adicional proporcionada por la Declaración de la Dra. Trolinder, demuestran que el problema técnico ha sido resuelto de una manera asertiva por los métodos reivindicados.

En este respecto me permito poner de presente que el párrafo 4 de la Declaración menciona que el problema técnico a ser resuelto son plantas de algodón como tal, lo cual es cierto para la solicitud europea correspondiente, toda vez que en Europa se pueden reivindicar las plantas como tal. No obstante lo anterior, y como ya se afirmó en el presente escrito, el problema a ser resuelto en por la solicitud de mi mandante puede ser formulado como métodos para detectar de **manera específica** un evento de algodón que comprende el gen Cry1Ab, el cual tiene un **buen control de insectos combinado con unas óptimas características agronómicas**.

Una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no podría llegar a la solución basada en D1 o en D1 a la luz de D2.

En su razonamiento, el Despacho parece asumir que, simplemente por la transformación de las plantas de algodón con el gen Cry1Ab, conforme **D1**, se obtendrán las plantas transgénicas de acuerdo con la invención. Una vez dichas plantas han sido obtenidas, una persona del oficio podría aplicar los métodos revelados en **D2** para determinar el sitio de inserción y desarrollar métodos de detección del evento.

Muy respetuosamente disiento. En efecto, una vez un evento de transformación es obtenido, la persona del oficio podría aplicar la metodología de **D2** para identificar el punto de inserción y desarrollar métodos para la identificación del evento. Sin embargo, la esencia de la invención no es el desarrollo de los métodos de detección para un evento de élite **existente**, sino por el contrario el desarrollo y detección de métodos para la **identificación de nuevos** eventos de élite que cumplan todos los requerimientos para la aplicación comercial de dicha planta. Es exactamente el hecho de que los métodos de detección para identificar un evento previamente desconocido, el cual tiene todas las características que permiten su aplicación comercial, lo que no es obvio a partir de las enseñanzas de **D1** a la luz de **D2**.

Como se indicó anteriormente, basados en **D1**, no podría ser predicho que con los métodos actualmente reivindicados un evento podría ser detectado con todas las propiedades agronómicas y moleculares tal y como están descritas en este documento para EE-GH5. **D1** no solamente falla en describir que cualquiera de los eventos que fueron obtenidos tienen las características de un evento de élite; ni siquiera menciona o sugiere muchas de las propiedades que tiene el evento EE-GH5.

Así, no hay ningún tipo de divulgación en **D1, solo o combinado con D2**, que sugiera que con los cebadores y sondas reivindicadas actualmente, se pueda identificar un evento de élite que cumpla con los criterios sobre la base de aquellos sobre los cuales EE-GH5 ha sido seleccionado.

Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica enfrentada al problema técnico conforme se define anteriormente, no habría llegado de una manera obvia o evidente a la solución de la materia objeto actualmente reivindicada.

Finalmente, espero que los argumentos vertidos en el presente documento sirvan para ayudar a comprender cabalmente cuales son los aspectos esenciales de la invención reivindicada y porque entrañan actividad inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos citados.

PETICIÓN

Atentamente solicito a su Despacho se sirva revocar la Resolución No. **27350** del 10 de mayo de 2013, por la cual se negó la solicitud patente de la referencia y en su lugar, se conceda el privilegio de patente a la invención "MÉTODOS PARA DETECTAR EL EVENTO ÉLITE EE-GH5 EN UNA PLANTA" a nombre de **BAYER CROPSCIENCE N.V.**, contenida en el Expediente No. 09.124.408.

PRUEBAS

Comedidamente solicito tener en cuenta como prueba de las argumentaciones expuestas en el presente recurso, el material constitutivo del Expediente No. 09.124.408 referente a la patente en discusión.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho o en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la Ciudad de Bogotá D.C.

ANEXOS

- i) Declaración del inventor Linda Trolinder, junto con la respectiva traducción al español.

Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

prietocarrizosa


MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. 73.583 del C.S. de la J.

European Patent Office
Erhardstr. 27
80469 Munich

European patent application 08 748 863.1
Bayer Bioscience N.V.

Declaration of Linda Trolinder

I, Linda Trolinder, hereby state as follows:

1. I am a citizen of the United States of America.
2. I have been employed by Bayer Cropscience LP (hereinafter "BCS") since 1998. My work at BCS currently involves the development of commercial transgenic crop products, specifically the identification and selection of GM elite event selection for the purposes of registration and commercialization. At the date of filing the present application, I was responsible for Trait Development. I was previously involved in supervising the evaluation of the first transformations of chimeric genes comprising the *cry1Ab* gene into cotton and, from 2001 on, for developing cotton elite events carrying the *cry1Ab* gene.
3. I have read European patent application EP 08 748 863.1 (further referred to as "the Application" including the presently pending claims.
4. I understand that the technical problem of the invention is to provide cotton plants which are able to control lepidopteran pests and which can tolerate the application of glufosinate without adverse effect on other agronomic properties of the plant.

5. I am an expert in the field of plant molecular biology with particular expertise in the field of herbicide tolerance, insect resistance and fiber biology in plants such as cotton. I have been awarded the degree of Doctor of Philosophy from the University of Texas Tech University. I have been an active researcher in the field of plant molecular biology and plant breeding since 1989.
6. I am familiar with the issues with respect to the literature cited by the Examining Division in its Communication dated July 20, 2011 in connection with European Patent Application 08 748 863.1. I am also familiar with the issues relating to the inventive step rejection under Article 56 EPC raised by the Examining Division in said same Communication.
7. As a result of my employment with BCS and the nexus that my employment positions, in particular the position I held during development of the elite event which is subject of EP 08 748 863.1, it is my opinion that cotton plants of event EE-GH5 have a superior performance (phenotype) for the intended use and are able to control lepidopteran pests as well as tolerant to glufosinate as compared all other events created in the course of this project.
8. EE-GH5 is a commercially and technically superior event compared to other experimental events comprising the *cry1Ab* gene grown and tested by the inventors. A "commercially superior" event is an event that (1) demonstrates high, stable lepidopteran insect control as well as glufosinate tolerance under numerous conditions and has no associated negative agronomic attributes, in particular related to yield; 2) can meet all of the regulatory requirements for regulatory approval in the U.S. and/or other nations where commercialization is intended, such as for example, genetic stability through multiple generations, etc.; and 3) can be stacked with other elite events to have even more improved properties.

9. Until 2000 more than 700 events (300 and 400 events created at two different locations) made by transforming different constructs comprising both the *cry1Ab* gene and the bar gene were created. All events were evaluated in the laboratory, greenhouse and/or field for degree of lepidopteran pest control as well as for glufosinate tolerance. Tolerant events with good pest control were progressively analyzed for genotype integrity in laboratory experiments. Furthermore, all events were screened for other properties which can be summarized as a "normal phenotype", including growth, flowering time, yield etc. The inventors used these data to systematically and progressively reduce the number of candidate events to approximately 50 events at beginning of 2001, 11 events at the end of 2001, 4 events in 2002, 3 events in 2003, 2 events 2005 to 1 event in 2006. The other events were discarded due to exhibiting one or more than one of the following characteristics that would have resulted in an inferior commercial product due to unacceptable or unreliable field performance.

- inferior control of lepidopteran pests
- inferior glufosinate tolerance
- negative effect of the expressed CRY1Ab protein on the plant phenotype (e. g. yield drag)
- irregularities and aberrations in vegetative or floral morphology in one or more than one test settings; unstable genetic segregation ratio
- extraneous or truncated DNA sequences surrounding the event insertion site (e. g. unacceptable presence of vector backbone sequence, duplications of all or part of the insertion at a single insertion site, duplications of all or part of the insertion at multiple sites in the genomes, incomplete (truncated) inserts)
- inconsistent expression of the CRY1Ab protein or the PAT protein

- inconsistent ability to control lepidopteran pests or inconsistent glufosinate tolerance in one or more generations of seed increase or lack of performance when stacked with another event
10. The inventors created immense amounts of data relating to the different criteria to be fulfilled for an elite event which they used to confirm that event EE-GH5 provides superior control of certain lepidopteran pests and tolerance to glufosinate when compared to the other events initially created. The data were assembled in tables and matrices to determine which of the events had optimal control/tolerance phenotype (growth, flowering time etc.), no associated negative agronomic attributes (e. g. yield drag) and genotype (DNA sequence) at the event insertion site. Data from about 50 field studies (starting in 2001 through growing seasons) were used to develop the extensive scientific data to support that event EE-GH5:
- 1) provided superior control of lepidopteran pests and glufosinate tolerance (e. g. superior, stable efficacy across environments, genetic background and (for glufosinate tolerance) management regimes) without negative agronomic associations (e. g. yield drag);
 - 2) were genotypically acceptable at the event insertion site (e. g. single insert, intact copy at the insert site, stable and heritable through multiple breeding cycles etc.).
 - 3) other than for this unique, intended trait, is substantially equivalent to wild-type plants for purposes of required regulatory review (food, feed and environmental safety assessments); and
 - 4) had a superior performance when stacked with at least one other Cry event.

In order to be able to have the broadest possible choice of events, a number of different constructs comprising the *cry1Ab* gene as well as the bar gene were created which were subsequently transformed into cotton.

Constructs were transformed between 1998 and in 2000 and, after starting with more than 700 events and a first selection, 50 events, were further evaluated in the laboratory and the greenhouse for degree of lepidopteran pest control and glufosinate tolerance. Expression levels of Cry1Ab and effects on the plant phenotype were tested.

The above events were analysed for expression of the *cry1Ab* gene. 11 events were selected based on results obtained with expression analysis by PCR and ELISA. These 11 events were applied to field trials in 2001 and tested for Cry1Ab expression, control of the cotton bollworm, high glufosinate tolerance and general agronomic traits. At the same time further studies to evaluate control of the cotton bollworm were carried out in the greenhouse.

These 11 events were tested in more detail for insect efficacy and the four most promising events were further evaluated. Based on the results obtained after protein expression profiles and control of several insect species in leaves, squares and bolls in field trials, the number of events was later reduced to three which were again extensively studied in the field and in the greenhouse.

The events were also checked for copy number of inserts and events were selected for further testing in the field and the greenhouse.

Furthermore, each remaining event was combined with another Cry event and performance of the resulting plants was checked in 2005. From all these data, the final choice was made for the event of the invention because it fulfilled all requirements for a commercially viable event. Table 1 gives examples of a selection of criteria which were evaluated on a few selected events.

More than 50 field trials and numerous greenhouse trials were conducted in the US and the EU at different sites and environments in order to find and characterize the best performing event which is EE-GH5.

Therefore, based on my experience with cotton comprising the *cry1Ab* gene and my role as Trait Development Manager of the present cotton event, I declare hereinabove that it is my opinion and assertion that event EE-GH5 has superior technical performance as compared to any other plants developed by the Applicant comprising the *cry1Ab* gene up to and including the priority date of the present patent application.

I hereby declare that all statements made herein are of my own knowledge true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

January 19, 2017
Place and date

Linda Trolinder
Linda Trolinder, PhD
(function)
Bayer CropScience
3223 S. Loop 289 #325
Lubbock, TX 79423

Table 1: Selected criteria applied to the evaluation of events exemplified on 10 events

Event	Expression	Insect efficacy	Molecular characterization of genotype: single insert	Gene expression properties upon stacking with other Cry event	Yield	Commercially viable event
T304-40	+++	+++	yes	+++	+++	yes
Event 2	+++	+++	yes	+++	++	no
Event 3	++	+++	no	-	-	no
Event 4	+++	++	-	-	-	no
Event 5	+++	++	-	-	-	no
Event 6	+++	+	-	-	-	no
Event 7	+	+	-	-	-	no
Event 8	+	+	-	-	-	no
Event 9	+	+	-	-	-	no
Event 10	+	+	-	-	-	no

+++: excellent
++: better than average
+: poor
-: not tested

Oficina Europea de Patentes

Erhardstr. 27

80469 Munich

Solicitud de Patente Europea 08 748 863.1

Bayer Bioscience N.V.

Declaración de Linda Trolinder

Yo, Linda Trolinder, por medio del presente documento declaro lo siguiente:

1. Yo soy ciudadana de los Estados Unidos de América
2. Yo he estado empleada por Bayer Cropscience LP (de aquí en adelante "BCS") desde 1998. Mi trabajo en BCS actualmente incluye el desarrollo de productos comerciales de tejido transgénico, específicamente la identificación y selección de eventos de élite GM seleccionados para los propósitos de registro y comercialización. A la fecha de la presentación de esta solicitud, Yo fui responsable por el Desarrollo de Rasgos. Previamente estuve involucrada en la supervisión de la evaluación de las primeras transformaciones de genes quiméricos que comprenden el gen *cry1Ab* en el algodón y, desde en 2001, en el desarrollo de eventos de élite en algodón que llevan el gen *cry1Ab*.
3. He leído la solicitud de patente europea EP 08 748 863.1 (de aquí en adelante llamada "la Solicitud") incluyendo las presentes reivindicaciones pendientes.
4. Yo entiendo que el problema técnico de la invención es proporcionar plantas de algodón que sean capaces de controlar infestación de lepidópteros y las cuales pueden tolerar la aplicación de glufosinato sin efectos adversos sobre otras propiedades agronómicas de la planta.
5. Yo soy una experta en el campo de la biología molecular de las plantas con una experticia particular en el campo de la tolerancia a los herbicidas, resistencia de los insectos y biología de fibras en plantas tales como el algodón. Se me ha concedido el título de doctor en filosofía por parte de la Universidad de Texas Tech University. Y he sido una activa investigadora en el campo de la biología molecular de las plantas y de la reproducción de las plantas desde 1989.
6. Yo estoy familiarizada con los asuntos con respecto a la literatura citada por la división de examinación y sus comunicaciones fechadas el 20 de Julio de 2011 en relación con la solicitud europea de patente EP 08 748 863.1. También estoy familiarizada con los asuntos relacionados al rechazo del paso inventivo bajo el Artículo 56 EPC planteado por la división de examinación en aquella misma comunicación.
7. Como resultado de mi empleo con BCS y los nexos que mi cargo, en particular el cargo que ostenté durante el desarrollo de eventos de élite al cual está sujeto de EP 08 748 863 1, es mi opinión que las plantas de algodón del evento EE-GH5 tienen un desempeño superior (fenotipo)

para el uso previsto y son capaces de controlar infestaciones de lepidópteros así como tolerar glufosinato en comparación con todos los otros eventos creados en el curso de este proyecto.

8. EE-GH5 es un evento comercial y técnicamente superior comparado con otros eventos experimentales que comprenden el crecimiento del gen *cry1Ab* y probados por los inventores. Un evento “comercialmente superior” es un evento que (1) demuestra un alto y estable control de infestación de lepidópteros así como también tolerancia al glufosinato bajo numerosas condiciones y no tiene atributos agronómicos negativos asociados, en particular relacionados con el rendimiento; 2) puede cumplir con todos los requerimientos de regulación para la aprobaciones regulatorias en los Estados Unidos y/o otros países en donde la comercialización se pretende, tal como por ejemplo, estabilidad genética a través de múltiples generaciones, etc.; 3) puede ser acumulada con otros eventos de élites para tener aún más propiedades mejoradas.

9. Hasta el año 2000 fueron creados más de 700 eventos (300 y 400 eventos creados en dos sitios diferentes) hechos por la transformación de diferentes construcciones que comprenden tanto el gen *cry1Ab* como el gen bar. Todos los eventos fueron evaluados en el laboratorio, invernadero y/o campo para el grado de control de infestación de lepidópteros así como también para la tolerancia al glufosinato. Los eventos de tolerancia con buen control pesticida fueron progresivamente analizados para la integridad del genotipo en los experimentos de laboratorio. Adicionalmente, todos los eventos fueron examinados para otras propiedades las cuales pueden ser resumidas como un “fenotipo normal”, incluyendo crecimiento, tiempo de floración, rendimiento, etcétera. Los inventores usaron estos datos para reducir de manera sistemática y progresiva el número de eventos candidatos a aproximadamente 50 eventos a inicios del 2001, 11 eventos al final de 2001, 4 eventos a en 2002, 3 eventos en 2003, 2 eventos en el 2005 hasta 1 evento en el 2006. Los otros eventos fueron descartados debido a que mostraron una o mas de una de las siguientes características que podrían resultar en un producto comercial inferior debido a desempeños de campo no aceptables o poco fiables.

- Control inferior de infestación de lepidópteros
- Tolerancia inferior al glufosinato
- Efecto negativo de la expresión de la proteína CRY1Ab en el fenotipo de la planta
- Irregularidades y aberraciones en la morfología vegetativa o floral en uno o más de uno de los ensayos establecidos; índice de segregación genética inestable
- secuencias de ADN extrañas o truncadas envolviendo el sitio de inserción del evento (por ejemplo la presencia inaceptable de la secuencia del vector de la columna vertebral, duplicaciones de todo o parte de la inserción en un sitio único de inserción, la duplicación de todo o parte de la inserción en múltiples sitios en los genomas, inserciones incompletas (truncadas))
- Expresiones inconsistentes de la proteína CRY1Ab o de la proteína PAT
- Habilidad inconsistente en el control de la infestación de lepidópteros o tolerancia de glufosinato en una o más generaciones de incremento de semillas o falta de desempeño cuando es acumulado con otros eventos

10. Los inventores crearon una inmensa cantidad de datos relacionados con los diferentes criterios a ser llenados por un evento de élite el cual ellos usaron para confirmar que el evento EE-GH5 proporcionó un control superior de cierta infestación de lepidópteros y tolerancia al glufosinato cuando fueron comparados con otros eventos inicialmente creados. Los datos fueron ensamblados en tablas y matrices para determinar cuál de los eventos tuvo un óptimo fenotipo control / tolerancia (crecimiento, tiempo de floración, etc.), y ningún atributo agronómico negativo asociado (por ejemplo menor rendimiento) y genotipo (secuencias de ADN) en el sitio de inserción del evento. Los datos desde aproximadamente 50 estudios de campo (empezando en el 2001 a través de las temporadas de cultivo) fueron usados para desarrollar los datos científicos extensivos para soportar dicho evento EE-HG5:

1) proporcionaron control superior a infestaciones de lepidópteros y tolerancia al glufosinato (es decir superior, eficacia estable a través de ambientes, respaldo genético y (para la tolerancia al glufosinato) administración de regímenes) sin asociaciones agronómicas negativas (por ejemplo demoras en el rendimiento);

2) fue genotípicamente ideal en el sitio de inserción del evento (es decir en una inserción sencilla, una copia intacta en el sitio de inserción, estable y hereditaria a través de múltiples ciclos de reproducción, etc.);

3) que aparte de esta única, característica deseada, es sustancialmente equivalente a plantas salvajes para los propósitos de la revisión regulatoria requerida (comida, alimentación y evaluaciones de seguridad medioambiental); y

4) tuvo un desempeño superior cuando fue acumulado con al menos otro evento Cry.

Con el objeto de ser capaz de tener la más amplia posibilidad de escogencia de eventos, un número de diferentes construcciones que comprenden el gen *cry1Ab* así como el gen *bar* fueron creadas las cuales fueron subsecuentemente transformadas en algodón

Las construcciones fueron transformadas entre 1998 y 2000 y, después de iniciar con más de 700 eventos, 50 eventos, fueron adicionalmente evaluados en el laboratorio y en el invernadero para el grado de control de infestación de lepidópteros y de tolerancia al glufosinato. Los niveles de expresión de Cry1Ab y los efectos en el fenotipo de la planta fueron probados.

Los elementos anteriores fueron analizados para la expresión del gen *cry1Ab*. 11 eventos fueron seleccionados basados en los resultados obtenidos con el análisis de la expresión por PCR y ELISA. Estos 11 eventos fueron aplicados a ensayos de campo en el 2001 y probados para la expresión de Cry1Ab, el control del gusano del algodón, alta tolerancia al glufosinato y en general características agronómicas. Al mismo tiempo estudios adicionales para evaluar el control del gusano del algodón fueron llevados a cabo en el invernadero.

Estos 11 eventos fueron probados con más detalle para su eficacia a los insectos y los cuatro eventos más promisorios fueron evaluados. Basados en los resultados obtenidos después de los perfiles de expresión de la proteína y el control de varias especies de insectos en las hojas, cuadros en las cápsulas y en ensayos de campo, el número de eventos fue luego reducido a tres los cuales fueron de nuevo estudiados de manera extensiva en el campo y en el invernadero.

Adicionalmente cada uno de estos eventos fue combinado con otro evento Cry y el desempeño de las plantas resultantes fue verificado en el 2005. Para todos estos datos, la escogencia final fue hecha para el evento de la invención por qué este cumplió todos los requerimientos para un evento viable desde el punto de vista comercial. La Tabla 1 da ejemplos de una selección de criterio el cual fue evaluado en unos pocos eventos seleccionados.

Mas de 50 ensayos de campo y numerosos ensayos en el invernadero fueron conducidos en los Estados Unidos y la Unión Europea en diferentes sitios y ambientes para encontrar el evento de mejor desempeño el cual es EE-GH5.

Por lo tanto, basado en experiencia con el algodón que comprende el gen *cry1Ab* y mi rol como gerente de desarrollo de rasgos del presente evento de algodón, yo declaro que lo que está en este documento es en mi opinión una afirmación de que el evento EE-GH5 tiene un desempeño técnico superior en comparación con cualquier otra planta desarrollada por el solicitante que comprende el gen *cry1Ab* hasta e incluyendo la fecha de propiedad de la presente solicitud de patente.

Yo por este documento declaro que todas las declaraciones hechas en el mismo son de mi propio conocimiento verdadero y que todas las declaraciones hechas en información y creencia se suponen como ciertas.

(Manuscrito 19 de enero de 2012)

Lugar y fecha

(firma ilegible)

Linda Trolinder, PhD

(función)

Bayer CropScience

3223 S. Loop 289 # 325

Lubbock, Tx 79423

Tabla 1: Criterios seleccionados aplicados a la evaluación de eventos ejemplificados en 10 eventos

Evento	Expresión	Eficacia de insectos	Caracterización molecular por genotipo: inserción sencilla	Expresión de las propiedades del gen bajo acumulación con otros eventos Cry	Rendimiento	Evento viable comercialmente
T304-40	+++	+++	Si	+++	+++	Si
Evento 2	+++	+++	Si	+++	++	No
Evento 3	++	+++	No	-	-	No
Evento 4	+++	++	-	-	-	No
Evento 5	+++	++	-	-	-	No
Evento 6	+++	+	-	-	-	No
Evento 7	+	+	-	-	-	No
Evento 8	+	+	-	-	-	No
Evento 9	+	+	-	-	-	No
Evento 10	+	+	-	-	-	No

+++ : excelente

++ : mejor que el promedio

+ : pobre

- : no probado