



No. 11-165857- -00008-0000

Fecha: 2014-06-13 16:25:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 11-165857

Título solicitado: "VARIANTES DE CELULASA CON SUSTITUCIÓN EN LA
POSICIÓN 98, CON EXPRESIÓN, ACTIVIDAD Y
ESTABILIDAD MEJORADAS".

Solicitante: DANISCO US INC.

Por el presente me permito manifestar que interpongo recurso de reposición contra la Resolución No. 27285 de fecha 29 de Abril de 2014, notificada en el asunto de la referencia, por la cual ese despacho denegó la patente solicitada.

La Resolución 27285 presenta la negación del beneficio de patente para la solicitud de la referencia, mencionando en el sexto Considerando que: "las reivindicaciones 1 a 18 no cumplen con el requisito de nivel inventivo".

"Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versado en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

Menciona la resolución referida que “Los documentos D1 (WO2008025164) y D2 (WO2006074005) se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan variantes de celulasas con propiedades mejoradas y de interés para la industria y métodos para la obtención de las variantes de celulasa (Resumen). La secuencia SEQ ID NO: 1 del documento D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO.: 3. La secuencia SEQ ID NO: 2 del documento D2 tienen 100% de identidad con la SEQ ID NO: 3.”

Menciona además que “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las variantes de celulasa del documento D1 consiste en que la celulasa es una variante de celulasa con una sustitución en la posición 98 que se selecciona de P98Q, P98L de una celobiohidrolasa II (CBH con SEQ ID NO:3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las variantes de celulasa del documento D2 consiste en que la celulasa es una variante de celulasa con una sustitución en la posición P98Q de la SEQ ID NO:3.

El efecto que logra el hecho de que la celulasa tenga una sustitución en la posición P98Q, P98L de la SEQ ID NO: 3 es una mejor actividad, expresión y /o estabilidad de la celulasa.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: como proveer variantes de celulasa

alternativas a las divulgadas en los documentos D1 y D2 con mutaciones en diferentes posiciones para que tengan una mejor actividad expresión y/o estabilidad.

Sin embargo variantes de celulasa de las SEQ ID NO: 3 con propiedades mejoradas y de interés para la industria, ya están divulgadas en los documentos D1 y D2. Adicionalmente, en el documento D2 se mencionan celulasas que comprenden sustituciones en la posición 98 (Parr. 0029 0030, reivindicación 4), en donde se menciona específicamente la mutación P98L (reivindicación 4)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la mutación P98Q, P98L en la posición 98 de la SEQ ID NO: 3 en las celulasas del documento D1 y D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

Con respecto a lo expresado por el Despacho de la Superintendencia de Industria y Comercio en los anteriores argumentos, nos permitimos aclarar el objeto reclamado mediante la modificación del capítulo reivindicatorio en 12 reivindicaciones, el cual ahora permite evidenciar que la materia dista mucho de aquella divulgada en los documentos D1 y D2, los cuales no permitirían derivar de manera evidente la invención.

Hay que hacer énfasis en que divulgar meramente un proceso para la forma en que se podría mutar y adicionar una variante de celulasa en la ausencia de una enseñanza con respecto al sitio específico reivindicado (es decir, la posición 98) no es suficiente para hacer obvia la invención reivindicada. Por consiguiente, el hecho de que ni D1 ni D2

enseñen las variantes de celulasas específicas reivindicadas (es decir, que tienen una sustitución en la posición 98 de P98Q o P98L), estas referencias no hacen obvia la invención reivindicada.

Como primera medida es importante mencionar que la molécula de celobiohidrolasa es una molécula de la naturaleza y conocida ya que se obtiene del microorganismo *T. ressei*, por lo que el objeto reclamado **no es en ninguna medida la CBH definida por la SEQ ID NO: 3, sino sus variantes**, las cuales mediante la investigación llevada a cabo por los inventores han descubierto que mejoran de forma sorprendente la expresión, la actividad y la estabilidad de la enzima.

Con respecto a la opinión del Sr Examinador, es importante mencionar que ninguno de los documentos había siquiera sugerido **el cambio necesario a glutamato en la posición 98 y una de las sustituciones adicionales**, por lo tanto, para el momento de la solicitud, una persona normalmente versada en la materia habría simplemente seguido la sugerencia de los documentos ocupándose de las variantes divulgadas allí y **no es de ninguna manera evidente la materia objeto de la solicitud que incluye variantes con glutamato en la posición 98 y otra variación adicional seleccionada de T138C, S316P, S343Q, Q362I, S386C, C400S y S406P.**

Ahora bien, con respecto a los valores sorprendentes obtenidos por la variante obtenida, es claro de la Tabla 7-1 de la solicitud que esta variante supera de forma contundente las demás variantes evaluadas, favor observar el siguiente fragmento de la Tabla 7-1:

Table 7-1. Performance Index and Tm Values for Select CBH2 Variants					
Variant	PASC 50°C	PCS 50°C	CC 50°C	CC 57°C	Tm (°C) ¹
T19K	0.93	0.86	0.99	0.88	55.7
R63L	0.95	0.64	1.05	0.92	56.4
V94A	0.81	0.92	0.89	0.79	56.8
P98Q	1.19	1.07	1.06	0.98	58.8

Por otro lado, con relación a las variantes reclamadas que se pueden observar en la tabla 9-1 como aquellas 9 – 15 donde se observan las sustituciones simples y dobles características de la invención:

Table 9-1: Singly and Doubly Substituted CBH2 Variants			
#	Substitution(s)	#	Substitution(s)
1.	P98Q	19.	T138C/S386C
2.	T138C	20.	T138C/C400S
3.	S316P	21.	T138C/S406P
4.	S343Q	22.	S316P/S343Q
5.	Q362I	23.	S316P/Q362I
6.	S386C	24.	S316P/S386C
7.	C400S	25.	S316P/C400S
8.	S406P	26.	S316P/S406P
9.	P98Q/T138C	27.	S343Q/Q362I
10.	P98Q/S316P	28.	S343Q/S386C
11.	P98Q/S343Q	29.	S343Q/C400S
12.	P98Q/Q362I	30.	S343Q/S406P
13.	P98Q/S386C	31.	Q362I/S386C
14.	P98Q/C400S	32.	Q362I/C400S
15.	P98Q/S406P	33.	Q362I/S406P
16.	T138C/S316P	34.	S386C/C400S
17.	T138C/S343Q	35.	S386C/S406P
18.	T138C/Q362I	36.	C400S/S406P

Se observa que los valores de índice de estabilidad son mayores para las variantes dobles que para sus correspondientes variantes sencillas, es decir, tomando el caso de la variante 9 que incluye la sustitución P98Q/T138C, esta presenta un valor del índice de estabilidad de 1,19 mientras que el mismo índice para P98Q es 1.11 y para T138C es 1.06, con lo cual es evidente que existe un efecto sinérgico en las variantes que incluyen la mutación P98Q y al menos una de las seleccionadas. Tomemos por ejemplo la variante 10 que incluye P98Q/S316P, de igual forma se observa que el índice

de estabilidad es superior (1.50) que en la mencionada P98Q y S316P (1.40).

Los valores se observan en la tabla 9-2:

Table 9-2: Performance of Singly and Doubly Substituted CBH2 Variants.							
Variant	HPLC	PASC	PCS	CC50	CC57	Tm ¹ (°C)	IR ²
1	0.53	1.04	1.03	0.98	1.04	57.4	1.11
2	0.76	1.00	1.06	1.03	1.10	50.1	1.06
3	1.01	0.98	1.04	0.99	1.00	55.2	1.40
4	0.98	0.91	0.99	0.94	0.94	56.9	1.05
5	0.97	0.93	1.02	1.03	1.08	56.3	1.20
6	0.48	1.01	1.01	1.02	1.05	54.2	0.89
7	1.07	0.94	0.96	0.95	0.97	64.9	2.29
8	1.02	0.95	1.05	0.99	1.07	58.6	1.22
9	0.53	1.01	1.03	1.00	1.03	59.3	1.19
10	0.63	0.94	0.97	0.96	1.06	59.5	1.50

Table 9-2: Performance of Singly and Doubly Substituted CBH2 Variants.							
11	0.56	0.98	0.94	1.05	0.95	57.6	1.12
12	0.50	0.99	1.01	1.15	1.07	58.7	1.39
13	0.19	1.19	0.87	1.02	1.12	50.3	1.21
14	0.96	0.97	1.01	0.97	1.11	59.3	2.39
15	0.66	0.97	0.97	1.00	1.10	57.0	1.40
16	0.84	0.99	1.03	1.03	1.15	59.4	1.60
17	0.78	1.00	1.00	1.04	1.04	59.0	1.45

Así las cosas se concluye que las reivindicaciones y la materia reclamada si aporta tanto novedad ya previamente declarada por ese despacho en el oficio. 8896, sino también altura inventiva determinando un efecto sinérgico en las variantes reclamadas.

De esta manera, no es cierto lo que concluye el Sr Examinador cuando menciona: “Es también dudoso que cualquier combinación de mutaciones en una posición dada y una mutación en otra posición adicional resulte en una celulasa con propiedades mejoradas, debido a que algunas mutaciones tendrán un efecto negativo (por ej: L144Q comparado con

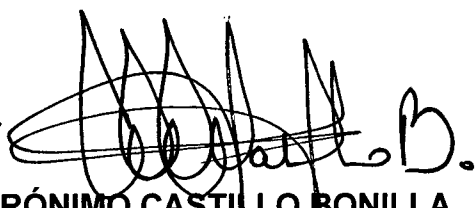
L144Q/T154V/Y162NR410S/S413Y, L111S comparado con L111S/L144Q/T154C/R410S/S413Y (Tabla 3.2), por lo tanto no hay evidencia de algún efecto técnico otorgado por la materia reclamada en las reivindicaciones 2-4”.

Con respecto a lo anterior, ruego verificar los resultados y las características técnicas esenciales que son parte de un diseño experimental robusto y claro que permite demostrar sin lugar a dudas que las variaciones si presentan evidencias de los efectos superiores en cuanto a estabilidad, actividad y/o expresión.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho reponga la Resolución recurrida para que en su lugar ordene la concesión del privilegio de invención solicitada.

Del señor Superintendente,

Atentamente,



JERÓNIMO CASTILLO BONILLA

C.C. 79.462.057 Bogotá

T.P 104167 C.S. Judicatura

Reivindicaciones Modificadas

1. Una variante de celulasa, en donde la variante es una forma madura que tiene actividad celulasa y comprende una sustitución en la posición 98, en donde las posiciones se numeran por correspondencia con la secuencia de aminoácidos de una celobiohidrolasa II (CBH2) de referencia indicada como SEQ ID NO: 3, en donde la variante de celulasa comprende una glutamina en la posición 98, y comprende además una sustitución seleccionada del grupo conformado por una T138C, una S316P, una S343Q, una Q362I, una S386C, una C400S y una S406P.
2. La variante de celulasa de la reivindicación 1 en donde la variante comprende además una sustitución L439P o una sustitución T74S.
3. La variante de celulasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la variante es aislada.
4. Una composición que contiene la variante de celulasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde la composición es enriquecida en la variante de celulasa.
6. Un ácido nucleico aislado que codifica la variante de celulasa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
7. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 6 conectado operativamente a una secuencia reguladora.
8. Una célula hospedera que comprende el vector de expresión de la reivindicación 7.
9. Un método para producir una variante de celulasa, que comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 8 en un medio de cultivo, bajo condiciones apropiadas para producir la variante de celulasa.
10. Una composición que comprende la célula hospedera de la reivindicación 9 y medio de cultivo.
11. Una composición que comprende la variante de celulasa en el sobrenadante del medio de cultivo de la reivindicación 9.
12. La composición de la reivindicación 4 que contiene además una enzima adicional seleccionada del grupo conformado por una subtilisina, una metaloproteasa neutra, una lipasa, una cutinasa, una amilasa, una carbohidrasa, una pectinasa, una mananasa, una arabinasa, una galactanasa, una xilanasas, una oxidasa y una peroxidasa.