

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168961-00010-0000

Fecha: 2015-02-17 16:25:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Re: Expediente N°. 11-168.961

Solicitud de Patente de Invención titulada: "UNA CÉLULA BACTERIANA TRANSFORMADA DE MANERA TAL QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA FUCOSILTRANSFERASA Y UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA DE LA FAMILIA DE LOS TRANSPORTADORES QUE PARTICIPAN EN LA EXPORTACIÓN DE LOS AZÚCARES (SET), Y UN MÉTODO PARA PRODUCIR FUCOSIL LACTOSA"

Solicitante: JENNEWEIN BIOTECHNOLOGIE GmbH

Nuestra Ref: P2011/000218

RESPUESTA AL OFICIO No. 12622, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 040

DE FECHA 07 DE OCTUBRE DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio al presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, 5 y 7-10;
- la nueva Reivindicación 1 comprende las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, y además menciona las secuencias de ácido nucleico que permiten codificar la enzima 1,3-fucosiltransferasa y la proteína de la familia de los transportadores que participan en la exportación de los azúcares (SET), que encuentra soporte en las páginas 4 y 28 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 4), fue limitada de tal manera que ahora menciona las secuencias de ácido nucleico que codifican una proteína que facilita o promueve la importación de los eductos que son necesarios para sintetizar los oligosacáridos, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 5;
- la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 6), ahora menciona las secuencias de ácido nucleico que permiten codificar la enzima 1,3-fucosiltransferasa y la proteína de la familia de los transportadores que participan en la exportación de los azúcares (SET). Asimismo, comprende las limitaciones de la antigua Reivindicación 7 en el paso b, el cual también comprende glucosa y glicerol como fuentes de carbono, que encuentra soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo; y además se incluyen los pasos c y d, que encuentran soporte en la página 27 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2 a- El Examinador argumenta que el título de la presente invención es muy amplio, pues incluye una variedad de métodos no soportados en la Descripción y no incluye las características esenciales de la invención.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto el título de la presente invención fue modificado de la siguiente manera:

“UNA CÉLULA BACTERIANA TRANSFORMADA DE MANERA TAL QUE
COMPRENDE UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA
FUCOSILTRANSFERASA Y UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA
UNA PROTEÍNA DE LA FAMILIA DE LOS TRANSPORTADORES QUE PARTICIPAN EN

LA EXPORTACIÓN DE LOS AZÚCARES (SET), Y UN MÉTODO PARA PRODUCIR
FUCOSIL LACTOSA”

3. a- El Examinador sostiene que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 comprende una cantidad amplia de posibles secuencias de nucleótido que no tienen soporte en la Descripción;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no mencionan las modificaciones realizadas a la célula ni los derivados del transportador SetA;
- las Reivindicaciones 4 y 5 no mencionan las secuencias que codifican las enzimas allí mencionadas;
- la Reivindicación 6 no menciona la secuencia nucleótida que codifica la enzima y el transportador del paso a);
- la Reivindicación 7 debería ser eliminada y hacer parte del paso b) de la Reivindicación 6;
- de manera similar, las Reivindicaciones 9 y 10 deberían incluirse en el paso a) de la reivindicación 6 y eliminarse.

b- i) En primer lugar, respetuosamente llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. Particularmente, la Reivindicación 1 ha sido modificada de manera que ahora incluye las características técnicas de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3: la célula bacteriana transformada es una célula de *Escherichia coli* y el transportador que participa en la exportación de los azúcares es SetA; y además menciona específicamente las secuencias de ácido nucleico que permiten codificar la enzima 1,3-fucosiltransferasa y la proteína de la familia de los transportadores que participan en la exportación de los azúcares (SET).

ii) Por su parte, la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 4), ahora menciona específicamente las secuencias de ácido nucleico que codifican una proteína que facilita o promueve la importación de los eductos que son necesarios para sintetizar los oligosacáridos.

iii) A su vez, siguiendo las amables sugerencias del Examinador, las características esenciales de las Reivindicaciones 7-10 fueron incluidas dentro de la nueva reivindicación 3 (antigua Reivindicación 6).

iv) Adicionalmente, considero superadas las objeciones elevadas respecto a las Reivindicaciones 2, 3, 5 y 7-10, en tanto éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio.

v) En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador señala que la patente US2008/0145899 (D4), junto con los artículos "In vivo fucosylation of lacto-N-neotetraose and lacto-N-neohexaose by heterologous expression of *Helicobacter pylori* α -1,3 fucosyltransferase in engineered *Escherichia coli*"¹ (D5) y "Functional and Biochemical Characterization of *Escherichia coli* Sugar Efflux Transporters"² (D6) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) Particularmente, el Examinador señala que D4 es el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, en tanto este documento divulga una célula modificada a la cual se le inserta una secuencia de nucleótido que codifica fucosil transferasa para obtener sacárido derivado de fucosa que puede adherirse a un disacárido de lactosa, diferenciándose de la presente invención en que la célula reclamada contiene adicionalmente una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína transportadora que participa en la exportación de los sacáridos.

Esta diferencia permite obtener el sacárido sin necesidad de llevar a cabo una lisis celular, evitando así la contaminación del producto por material celular, por lo que la presente invención pretende modificar la célula de D4 para obtener una célula alternativa capaz de sintetizar sacáridos. No obstante, D6 divulga una célula modificada de *E. coli* que comprende la inclusión de secuencias de ácido nucleico que codifican las proteínas SetA, SetB y SetC para eliminar el exceso de sacáridos que no permiten aprovechar la glucosa-6-fosfato para el metabolismo celular normal, por lo que la persona medianamente versada en la materia modificaría la célula en D4 incluyendo las secuencias que codifican las proteínas de transporte anteriormente mencionadas como en D6, para obtener, sin ningún esfuerzo, la materia reclamada en la presente invención.

ii) De manera similar, D5 se considera el estado de la técnica más cercano a la presente invención porque divulga una célula modificada de *Helicobacter pylori* que codifica fucosil transferasa para obtener sacáridos defucosil lactosa, diferenciándose de la presente

¹ *Glycoconjugate Journal*. 2001. 18; 465 – 474

² *Journal of Biological Chemistry*. 1999. 274 (33); 22977 – 22984

invención en la secuencia que codifica la proteína transportadora, lo que permite evitar la lisis celular y obtener un producto más puro. Así, la presente invención pretende modificar la célula de D5 para obtener una célula alternativa capaz de sintetizar sacáridos. No obstante, considerando las divulgaciones de D6 mencionadas anteriormente, la persona medianamente versada en la materia desarrollaría sin ningún esfuerzo la presente invención, modificando la célula de D5 con los ácidos nucleicos de D6.

b- i) En respuesta a las objeciones elevadas por el Examinador, me permito resaltar en primer lugar que D4 se refiere a la producción de oligosacáridos por microorganismos, y discute una gran cantidad de información acerca de posibles enzimas, microorganismos y oligosacáridos. Al considerar este documento como el estado de la técnica más cercano a la célula modificada, de acuerdo a lo descrito en la nueva Reivindicación 1, el Examinador está seleccionando diferentes características de diferentes pasajes de D4 sin explicar la motivación para escoger y combinar dichos pasajes.

Particularmente, D4 enumera más de 2.000 sialiltransferasas, y se limita a mencionar galactosiltransferasas y fucosiltransferasas. En relación a la sección de ejemplos, D4 enseña a utilizar y aplicar sialiltransferasas. Por lo tanto, en todo caso D4 motivaría a la persona medianamente versada en la materia simplemente a utilizar sialiltransferasas para la producción de sialilactosa. Es decir, el examinador no señala la razón por la cual la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a escoger y combinar las características "1,3-fucosiltransferasa" y "ajustados para producir fucosil lactosa" de D4.

Sin embargo, aun suponiendo que efectivamente D4 da a conocer (y no sólo menciona arbitrariamente) un microorganismo que ha sido transformado de manera que comprende una 1,3-fucosiltransferasa, la persona medianamente versada en la materia no llegaría al objeto de la nueva Reivindicación 1, pues difiere del microorganismo de D4 en que el microorganismo de la reclamado:

- a) ha sido modificado para la producción de fucosil lactosa y
- b) ha sido transformado para comprender un ácido nucleico recombinante que codifica una proteína de la familia SET, y
- c) tiene el gen que codifica la proteína de la familia SET sobreexpresado.

ii) Asimismo, una persona versada en la materia no estaría motivada a modificar la célula descrita en D4 según las enseñanzas de D6, ya que D6 solamente se refiere a la caracterización funcional y bioquímica de los transportadores que participan en la exportación de azúcares (Set) de *Escherichia coli* e incluso enseña en contra de su uso para la producción de oligosacáridos:

Específicamente, D6 da a conocer la caracterización bioquímica de SetA y SetB, concluyendo que "... SetA y SetB pueden transportar monosacáridos y disacáridos selectivos." (ver D6, página 22983, columna de la izquierda, debajo de "Discusión"). Además, D6 sugiere además que SetA y SetB pueden exportar la glucosa y el disacárido lactosa.

Por lo tanto, D6 sólo da a conocer que SetA y SetB pueden exportar monosacáridos y disacáridos muy selectivos, a saber, la glucosa y la lactosa. De hecho, D6 ni siquiera menciona la idoneidad de las proteínas Set para el transporte de oligosacáridos, y mucho menos de 3 fucosil lactosa. Por el contrario, D6 afirma explícitamente que SetA y SetB tienen diferentes y limitadas especificidades. Por lo tanto, la persona versada en la materia, a partir de D6, no hubiese esperado que las proteínas Set fuesen capaces de exportar oligosacáridos.

Adicionalmente, en cuanto a los argumentos en contra del nivel inventivo, no es suficiente señalar y combinar diferentes características en diferentes documentos cuando no hay motivación para una persona versada en la materia para hacerlo. De hecho, en este caso la persona versada en la materia no estaría motivada a combinar D6 con D4, ya que D6 incluso enseña en contra del empleo de SetA y SetB como un transportador de oligosacáridos, por lo que la persona versada en la materia no estaría motivada a partir de D6 a utilizarlos en el transporte de fucosil lactosa. Así pues, considero que la persona versada en la materia no estaría motivada a combinar D4 con D6 y que, incluso si lo hiciese, no llegaría al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

iii) Por su parte, ha de tenerse en cuenta que D5 no menciona la producción de fucosil lactosa, sino la producción de lacto-N-neotetraosa y lacto-N-neohexaose. No hay ningún indicio sobre el uso de las células *Escherichia coli* modificadas tal como se describe en D5 para la producción de fucosil lactosa. Por lo tanto, considero que D5 no es el estado de la técnica más cercano a la presente invención. Sin embargo, incluso considerando D5 como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, la persona versada en la materia no llegaría al objeto de la presente invención, en tanto D5 solamente da a conocer una célula de *Escherichia coli* que ha sido transformada con una fucosiltransferasa de *Helicobacter pylori*, y que es capaz de fucosilar oligosacáridos N-acetil-lactosamina.

Por lo tanto, la célula de D5 difiere de la célula de la nueva Reivindicación 1 de la presente invención en que la célula de D5 está modificada para la producción de fucosil lactosa, y que no se transforma adicionalmente para que comprenda una proteína de la familia Set, como por ejemplo SetA, y que ésta se encuentre sobreexpresada en el microorganismo.

A partir de D5, el objetivo para llegar a la materia de la presente solicitud es proporcionar un microorganismo que a) esté modificado para la producción de fucosil lactosa, b) comprenda un ácido nucleico recombinante que codifique una proteína de la familia Set y c) tenga el gen que codifica la proteína de la familia Set sobreexpresado.

Por tanto, una persona versada en la materia no estaría motivada a modificar la célula descrita en D5 según las enseñanzas de D6, ya que D6 solamente se refiere a la caracterización funcional y bioquímica de los transportadores que participan en la exportación de azúcares (Set) de *Escherichia coli* e incluso enseña en contra de su uso para la producción de oligosacáridos, considerando que D6 da a conocer la caracterización bioquímica de SetA y SetB, concluyendo que "... SetA y SetB pueden transportar monosacáridos y disacáridos selectivos." (ver D6, página 22983, columna de la izquierda, debajo de "Discusión").

Asimismo, D6 sugiere además que SetA y SetB pueden exportar la glucosa y el disacárido lactosa. Por lo tanto, D6 sólo da a conocer que SetA y SetB pueden exportar monosacáridos y disacáridos muy selectivos, a saber, la glucosa y la lactosa. De hecho, D6 ni siquiera menciona la idoneidad de las proteínas Set para el transporte de oligosacáridos, y mucho menos de 3 fucosil lactosa. Por el contrario, D6 afirma explícitamente que SetA y SetB tienen diferentes y limitadas especificidades. Por lo tanto, la persona versada en la materia, a partir de D6, no hubiese esperado que las proteínas Set fuesen capaces de exportar oligosacáridos.

Nuevamente, en cuanto a los argumentos en contra del nivel inventivo, no es suficiente señalar y combinar diferentes características en diferentes documentos cuando no hay motivación para una persona versada en la materia para hacerlo. De hecho, en este caso la persona versada en la materia no estaría motivada a combinar D6 con D5, ya que D6 incluso enseña en contra del empleo de SetA y SetB como un transportador de oligosacáridos, por lo que la persona versada en la materia no estaría motivada a partir de D6 a utilizarlos en el transporte de fucosil lactosa.

Asimismo, en el estado de la técnica existen múltiples posibilidades de combinar una proteína identificada, o más bien su expresión, con otra proteína. En vista de esto, no habría un número finito de soluciones para el problema planteado (es decir, la producción de fucosil lactosa) y, en particular, no habría expectativas de éxito razonables. Por lo tanto, el Examinador parece sólo apuntar a características de dos documentos del arte previo diferentes, sin siquiera mostrar que estos documentos revelan las características de las reivindicaciones de la presente solicitud, y sin dar un razonamiento de por qué una persona experta en la técnica debería estar motivada a referirse a estos documentos.

Así pues, la solicitante considera que la persona versada en la materia no estaría motivada a referirse a D6 a partir de las enseñanzas de D5 y que, incluso si lo hiciese, no le llevaría al uso de una proteína de la familia Set. Además, no hay ninguna mención en D6 de que el gen que codifica la proteína de la familia Set deba estar sobreexpresado en el microorganismo. Por lo tanto, incluso la combinación de D5 con D6, no conduciría a la presente invención tal como se reivindica. Por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada, ni por las enseñanzas de D5 y D6, ni por las de cualquier otro documento del arte previo solo o en combinación con otros, a modificar una célula bacteriana para expresar una proteína Set para la producción de fucosil lactosa.

El éxito de dicha célula y del método que utiliza la célula es, en particular en vista del arte previo citado, inesperado, por lo que la materia de la nueva Reivindicación 1 no es sólo nueva, sino también no obvia. Lo mismo aplica para las reivindicaciones dependientes de ella y para la reivindicación de procedimiento que usa la célula bacteriana nueva e inventiva de la presente invención.

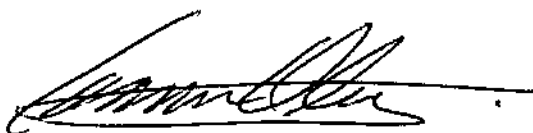
iv) Lo anterior aplica para la reivindicación de procedimiento, ya que ninguno de los documentos del arte previo citados motivaría a la persona versada en la materia a encontrar la solución tal como se reivindica.

En este sentido, es necesario identificar un documento del arte previo, que trate sobre la producción de fucosil lactosa, como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, ya que el objetivo de esta es proporcionar un microorganismo mejorado para la producción de fucosil lactosa. Sin embargo, ni D4 ni D5, divulgan la producción de fucosil lactosa, razón por la cual estos documentos no son adecuados como el estado de la técnica más cercano a la presente invención.

Asimismo, el Examinador parece no haber tenido en cuenta que las reivindicaciones de procedimiento comprenden la característica de la sobreexpresión de la proteína exportadora la cual, en el método y la célula recombinante, juega un papel importante. Ni D4, D5 o D6 revelan esta característica, por lo que una persona versada en la materia no estaría motivada a modificar una célula bacteriana de manera que el gen que codifica la proteína de la familia Set para la producción de fucosil lactosa deba estar sobreexpresado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

-- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una célula bacteriana recombinante de *Escherichia coli* transformada que puede ser cultivada de manera estable en un medio, que está modificada para producir fucosil lactosa, donde la célula está transformada de manera tal que comprende una secuencia de ácido nucleico bacteriano recombinante que codifica una 1,3-fucosiltransferasa, caracterizada porque la secuencia de ácido nucleico que codifica para la 1,3-fucosiltransferasa es el gen *fucA* de *Helicobacter pylori*, y porque la célula bacteriana también está transformada de manera tal que comprende una secuencia de ácido nucleico recombinante que codifica una proteína de la familia de los transportadores que participan en la exportación de los azúcares (SET), donde la secuencia de ácido nucleico que codifica para la proteína de la familia de los transportadores que participan en la exportación de los azúcares (SET) es el gen *setA* de *Escherichia coli*.
2. Una célula bacteriana de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque también ha sido transformada de manera tal que comprende el gen *fkp* de L-fucoquinasa, *fucP* de transportador de fucosa y/o *lacY* de lactosa permeasa.
3. Un método para producir fucosil lactosa caracterizado porque que comprende los siguientes pasos:
 - a) proveer la célula bacteriana transformada de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, que tiene citosol y está transformada de manera tal que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una 1,3-fucosiltransferasa, donde la secuencia de ácido nucleico que codifica para la 1,3-fucosiltransferasa es el gen *fucA* de *Helicobacter pylori*, y está transformada para sobreexpresar un exportador para dicha fucosil lactosa, donde la secuencia de ácido nucleico que codifica dicho exportador es el gen *setA* de *Escherichia coli*, y donde el exportador es capaz de exportar dicha fucosil lactosa del citosol de dicha célula bacteriana;
 - b) incubar la célula bacteriana del paso a) en un biorreactor de flujo continuo, en un medio que contiene glucosa y glicerol como fuente de carbono;
 - c) añadir isopropil-1-tio-beta-D-galactosidasa al medio para inducir la sobreexpresión del gen *setA*;
 - d) añadir L-fucosa y lactosa e incubar con agitación constante, produciéndose fucosil lactosa, y exportándose dicha fucosil lactosa al medio; y
 - e) extraer dicha fucosil lactosa del medio de cultivo.
