

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

2020
Bogotá D.C.

Abogada
Margarita Castellanos

ASUNTO Radicación 06-101066
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 004

04096

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US2005/011816
Pub. Internacional WO 2005/110068

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:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 179 a 380	06/10/2006
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 548 a 557	06/10/2006
	Folios: 570 a 583	05/09/2007
	Folios: 638 a 642	18/03/2011
	Folios: 662 a 665	25/10/2011
<u>Figuras:</u>	Folios: 381 a 547	06/10/2006
<u>Prioridad:</u>	Estado Unidos, US 60/560,842	09/04/2004
	Estados Unidos, US 60/565,632	27/04/2004
	Estados Unidos, US 60/579,062	11/06/2004
	Estados Unidos, US 60/603,421	20/08/2004
	Estados Unidos, US 60/617,261	11/10/2004
	Estados Unidos, US 60/669,175	07/04/2005

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composiciones y métodos para el control de infestaciones de insectos en plantas".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar vectores con genes esenciales de un coleóptero y un método para el control de

Expediente 06-101066 3er Art.45

infestaciones de coleópteros plaga en plantas donde se introduce en la dieta de un invertebrado plaga un agente de tipo ácido ribonucleico que inhibe la expresión de un gen blanco, siendo este gen blanco un gen esencial para la supervivencia de la plaga.

El problema planteado en esta solicitud es suministrar un método libre de plaguicidas para controlar la infestación de plagas tipo *Diabrotica* sp. en plantas de cultivo.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona vectores que contienen secuencias de un gen esencial de *Diabrotica* sp., y un método para controlar genéticamente las infestaciones de plagas a partir de la introducción de un inhibidor de un gen fundamental para la supervivencia de la plaga.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A01H 5/00

3. Unidad de invención (artículo 25 D486)

Esta oficina mantiene la objeción a la unidad de invención de la presente solicitud, puesto que los vectores de expresión reclamados en la reivindicación 1 tendrán tantas versiones como número de secuencias reclamadas en esta reivindicación. Cada una da lugar a un vector diferente que puede generar una secuencia de dsRNA ó iRNA diferente y que bloqueará la expresión de un gen esencial de la plaga diferente. Así, la presente solicitud tiene 42 grupos inventivos cada uno de ellos definidos por el vector con la secuencias nucleótida específica que contiene.

Grupo 1: vector de ADN recombinante que comprende la secuencia de ácidos nucleicos SEQ N°4;

Grupo 2: vector de ADN recombinante que comprende la secuencia de ácidos nucleicos SEQ N°17;

..y así sucesivamente.

De esta manera, la presente solicitud no cumple con el requisito establecido en el artículo 25 de la D486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es: Fecha de presentación de las solicitudes prioritarias: 09/04/2004.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/34815	"Insect control agent"	17/05/2001
D2	WO 01/37654	"Method of inhibiting plant parasitic nematodes and insect pest by expression of nematode and insect specific double-strand RNA in plants"	31/05/2001
D3	GenBank: U46682	" <i>Manduca sexta</i> juvenile hormone epoxide hydrolase mRNA, complete cds"	25/04/1996
D4	GenBank: AF025809	" <i>Drosophila pseudoobscura</i> glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-2 (Gapdh2) mRNA, partial cds"	31/01/2001

Resumen de los documentos citados:

D1: Divulga un vector de expresión recombinante que produce RNA de doble hebra (dsRNA) dentro de una plaga que se desea controlar. El dsRNA inhibe la expresión de al menos un gen dentro de la plaga, donde la inhibición del gen ejerce un efecto deletéreo en la plaga.

D2: La invención provee métodos para conferir resistencia a las plantas de nemátodos parasíticos e insectos plaga. Por expresar en la planta dsRNA teniendo una identidad de secuencia sustancial a un gen endógeno del nematodo parasítico de la planta o insecto plaga.

D3: Acceso a GenBank de la secuencia de la hormona epoxido hidrolasa de *Manduca sexta*.

D4: Acceso a GenBank de la secuencia de G3PDH de *Drosophila pseudoobscura*.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se realiza análisis para dos grupos, el grupo inventivo conformado por el vector de SEQ N° 48 y el grupo inventivo conformado por el vector de SEQ N°85.

La solicitud reclama en la reivindicación 1 un vector de ADN recombinante caracterizado porque, comprende una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ N°4, SEQ N°17, SEQ N°18, SEQ N° 31, SEQ N°32, SEQ N°35, SEQ N°36, SEQ N°39, SEQ N°40, SEQ N°43, SEQ N°44, SEQ N°47, SEQ N°48, SEQ N°52, SEQ N°53, SEQ N°56, SEQ N°57, SEQ N°60, SEQ N°61, SEQ N°64, SEQ N°65, SEQ N°68, SEQ N°69, SEQ N°72, SEQ N°73, SEQ N°76, SEQ N°77, SEQ N°80, SEQ N°81, SEQ N°84, SEQ N°85, SEQ N°88, SEQ N°89, SEQ N°92, SEQ N°93, SEQ N°169 a SEQ N°174, y el complemento de éstas, preferiblemente dicha secuencia de ADN se selecciona del grupo que consiste en 19-21 nucleótidos contiguos como los indicados en SEQ ID N° 17 y 31.

En la reivindicación 3 también se reclama la secuencia de ribonucleótidos producida a partir de la expresión del vector de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha secuencia de ribonucleótidos, al ser ingerida por un invertebrado plaga *Diabrotica spp*, funciona inhibiendo la expresión de una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria con la secuencia de ADN de dicho vector.

Comparación de las características técnicas **esenciales de la reivindicación 1**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3 ó D4
vector de ADN recombinante	vector de ADN recombinante (resumen)	
comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ N°4, SEQ N°17, SEQ N°18, SEQ N° 31, SEQ N°32, SEQ N°35, SEQ N°36, SEQ N°39, SEQ N°40, SEQ N°43, SEQ N°44, SEQ N°47, SEQ N°48, SEQ N°52, SEQ N°53, SEQ N°56, SEQ N°57, SEQ N°60, SEQ N°61, SEQ N°64, SEQ N°65, SEQ	porción de un gen esencial el cual inhibe la expresión en la plaga (ver resumen de la invención pág 5-7 de D1)	porción de un gen esencial de: la hormona epoxido hidrolasa de <i>Manduca sexta</i> (D3), que corresponde con más de 19-21 nucleótidos la SEQ N°48 de la solicitud

Características esenciales	D1	D3 ó D4
N°68, SEQ N°69, SEQ N°72, SEQ N°73, SEQ N°76, SEQ N°77, SEQ N°80, SEQ N°81, SEQ N°84, SEQ N°85, SEQ N°88, SEQ N°89, SEQ N°92, SEQ N°93, SEQ N°169 a SEQ N°174, y el complemento de éstas		G3PDH de <i>Drosophila pseudoobscura</i> (D4), corresponde con más de 19-21 nucleótidos la SEQ N°85 de la solicitud
Preferiblemente dicha secuencia de ADN se selecciona del grupo que consiste en 19-21 nucleótidos contiguos	Porción de un gen esencial (pág 5-7); dicha porción del gen de al menos 50 nucleótidos de longitud (reivindicación 65)	

El documento WO 01/34815 (D1) divulga vectores que producen dsRNA de al menos un gen esencial de una plaga. Este dsRNA corresponde a una porción de un gen blanco del cual inhibe la expresión en la plaga (ver resumen de la invención pág 5-7 de D1). Entre los segmentos de DNA incluidos en el vector están genes esenciales para el insecto que desempeñan diferentes funciones fisiológicas y bioquímicas esenciales (pág 20-21 D1), tales como: *Dm para*, *Dm Hk*, *Dm White*, *Dm vha55*, *Ms hunchback*, *Ms fasciclin II*, *Ms ecdison receptor*, y otros más (ver pág 36-46 de D1).

Este documento da indicaciones sobre los genes que pueden ser empleados para generar ese dsRNA, entre otros menciona genes del intestino mencionando su beneficio en la utilización como gen blanco (pág 21 último párrafo D1). Además, menciona la ventaja de usar genes de regiones conservadas para poder afectar un rango amplio de especies de insectos plaga (pág 22 último párrafo D1).

D1 también indica la estructura que debe tener el vector recombinante, indicando que debe poseer promotores, secuencias "enhancer" y otros, e identificando los mismos (pág 15).

La diferencia entre D1 y la materia reclamada en la solicitud es que esta última, reclama secuencias de genes esenciales de insectos coleópteros del género *Diabrotica* sp., mientras que D1 ejemplifica con genes de diversas especies de Lepidópteros y de Dípteros del género *Drosophila* sp.

El efecto que produce esta diferencia no resulta aparente puesto que el método divulgado en D1 podía ser empleado para controlar otras plagas de insectos.

El problema técnico objetivo resuelto por la invención, es divulgar vectores de expresión recombinantes que contengan secuencias de genes de especies del género *Diabrotica* sp.

Sin embargo, D1 ya había indicado que el método divulgado para controlar plagas, que usa un vector de expresión recombinante podía ser usado en diversas especies, dependiendo del gen de elección a ser empleado para producir el dsRNA. Específicamente, menciona que se eligen genes con regiones conservadas para poder afectar varias especies plaga (pág 22 último párrafo). Lo anterior, era una motivación para emplear esta técnica en diversas plagas.

Además, en el estado de la técnica ya eran conocidas secuencias de genes esenciales de otras especies de insectos, tal como lo manifiesta la descripción de la presente solicitud en la cual se indica que las secuencias de genes de otros insectos (en forma de EST por ejemplo) fueron usadas para identificar las secuencias homólogas de diversos genes en *Diabrotica virgifera* (ver folios 296 a 380 para genes

de Ch3d,β-tubulina, V-ATPasa, EF1α, entre otros). En el mismo sentido, tal como lo manifiesta la descripción de D1 (pág 5; pág 12 D1), tales secuencias sirven para reconocer las secuencias homólogas del mismo gen en otro insecto usando técnicas bioinformáticas tradicionales conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

A manera de ejemplo, se tiene que el gen de la hormona epoxido hidrolasa identificado en la especie *Manduca sexta* (D2), sirvió como base para la identificación del mismo gen en *Diabrotica virgifera*. Este gen es homólogo a la SEQ ID N°48 reclamada en la solicitud. Lo mismo aplica para la secuencia divulgada en D4 que es homóloga con la SEQ ID N°85 de la solicitud.

Así, hay numerosas secuencias identificadas en otros insectos que sirvieron para identificar las secuencias homólogas reclamadas en la presente solicitud tal como se divulga en la descripción. De esta manera, cada uno de los vectores puede ser afectado a partir de el documento D1 combinado con el reporte de secuencia homóloga al gen del insecto *Diabrotica sp.*

Las secuencias reclamadas por la solicitud corresponden a secuencias aisladas de *Diabrotica virgifera*, es decir son secuencias aisladas del genoma de esta especie, en forma de cDNA, usando como cebadores y como marcación del gen las secuencias reportadas en otros insectos, por lo que este no puede considerarse un aporte sustancial de la solicitud.

De esta manera, se tiene que la solicitud soluciona el mismo problema abordado por D1 y usa el mismo método para solucionarlo, esto es, usar vectores recombinantes que contienen segmentos de genes esenciales del insecto para generar dsRNA que inhiba este gen en el insecto al momento que se alimente de plantas que contienen dicho ácido ribonucleico. D3 y D4 por su parte, identificaba un gen homólogo de otro insecto facilitando así la identificación del mismo gen en la especie *Diabrotica sp.*

Por tanto, la invención carece de nivel inventivo frente a D1 y D3 ó D1 y D4 e incumple el artículo 18 de la D486.

Igualmente, el documento WO 01/37654 (D2) divulga un método para producir plantas resistentes tanto a nemátodos como insectos plaga. Este método consiste en introducir en la planta vectores de expresión que expresan dsRNA de un gen endógeno del nematodo o del insecto plaga. Estas plantas resistentes, sirven de alimento para la plaga y afectan la expresión de las secuencias blanco comprendidas en el dsRNA (resumen de la invención pág 2-4; reivindicaciones D2).

Comparación de las características técnicas **esenciales de la reivindicación 1**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D3 ó D4
vector de ADN recombinante	vector de ADN recombinante (resumen; fig 1)	
comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ N°4, SEQ N°17, SEQ N°18, SEQ N° 31, SEQ N°32, SEQ N°35, SEQ N°36, SEQ N°39, SEQ N°40, SEQ N°43, SEQ N°44, SEQ N°47, SEQ N°48, SEQ N°52, SEQ N°53, SEQ N°56, SEQ N°57, SEQ N°60, SEQ N°61, SEQ N°64,	porción de un gen esencial el cual inhibe la expresión en la plaga (ver resumen de la invención; pág 3-4 de D2)	porción de un gen esencial de: la hormona epoxido hidrolasa de <i>Manduca sexta</i> (D3), que corresponde con más de 19-21 nucleótidos la SEQ N°48 de la solicitud

SEQ N°65, SEQ N°68, SEQ N°69, SEQ N°72, SEQ N°73, SEQ N°76, SEQ N°77, SEQ N°80, SEQ N°81, SEQ N°84, SEQ N°85, SEQ N°88, SEQ N°89, SEQ N°92, SEQ N°93, SEQ N°169 a SEQ N°174, y el complemento de éstas		G3PDH de <i>Drosophila pseudoobscura</i> (D4), corresponde con más de 19-21 nucleótidos la SEQ N°85 de la solicitud
Preferiblemente dicha secuencia de ADN se selecciona del grupo que consiste en 19-21 nucleótidos contiguos	Porción de un gen esencial genera dsRNA de 25 a 100 pb	

Entre los genes o secuencias blanco mencionadas y probadas en D2 están: *unc-17* (pág 25), *nuo-1* (pág 30), amplicones virales que afectan la alimentación (pág 33), *sec-1* (pag 33), AC2 (pág 34).

Por otra parte, este documento menciona un amplio rango de especies vegetales en las cuales se puede aplicar el método para controlar la infestación de nemátodos e insectos, tales como papa, tomate, tabaco, algodón, coco y muchas otras (ver pág 10, líneas 8-15 de D2).

La diferencia entre D2 y la materia reclamada en la solicitud es que esta última, reclama secuencias de genes esenciales de insectos coleópteros del género *Diabrotica sp.*, mientras que D2 ejemplifica con genes de diversas especies de nemátodos.

El efecto que produce esta diferencia no resulta aparente puesto que el método divulgado en D2 podía ser empleado para controlar otras plagas de insectos.

El problema técnico objetivo resuelto por la invención, es divulgar vectores de expresión recombinantes que contengan secuencias de genes de especies del género *Diabrotica sp.*

Sin embargo, D2 ya había indicado que el método divulgado para controlar plagas, que usa un vector de expresión recombinante que genera dsRNA podía ser usado en diversos tipos de insectos, tales como homoptera, hemiptera, heteroptera, afidos, miridae, entre otros (ver pág 7 línea 17-24).

Adicionalmente, tal como se mencionó anteriormente, en el estado de la técnica ya eran conocidas secuencias de genes esenciales de otras especies de insectos, tal como lo manifiesta la descripción de la presente solicitud en la cual se indica que las secuencias de genes de otros insectos (en forma de EST por ejemplo) fueron usadas para identificar las secuencias homólogas de diversos genes en *Diabrotica virgifera* (ver folios 296 a 380 para genes de Ch3d, β -tubulina, V-ATPasa, EF1 α , entre otros). En el mismo sentido, tal como lo manifiesta la descripción de D1 (pág 5; pág 12 D1), tales secuencias sirven para reconocer las secuencias homólogas del mismo gen en otro insecto usando técnicas bioinformáticas tradicionales conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

A manera de ejemplo, se tiene que el gen de la hormona epoxido hidrolasa identificado en la especie *Manduca sexta* (D2), sirvió como base para la identificación del mismo gen en *Diabrotica virgifera*. Este gen es homólogo a la SEQ ID N°48 reclamada en la solicitud. Lo mismo aplica para la secuencia divulgada en D4 que es homóloga con la SEQ ID N°85 de la solicitud. Así, hay numerosas secuencias identificadas en otros insectos que sirvieron para identificar las

secuencias homólogas reclamadas en la presente solicitud, tal como se divulga en la descripción de la presente solicitud (folios 296-380 entre otros).

Así, hay numerosas secuencias identificadas en otros insectos que sirvieron para identificar las secuencias homólogas reclamadas en la presente solicitud tal como se divulga en la descripción. De esta manera, cada uno de los vectores puede ser afectado a partir de el documento D2 combinado con el reporte de secuencia homóloga al gen del insecto *Diabrotica sp*

De esta manera, se tiene que la solicitud soluciona el mismo problema abordado por D2 y para ello usa el mismo método, esto es, usar vectores recombinantes que contienen segmentos de genes esenciales del insecto para generar dsRNA que inhiba este gen en el insecto al momento que se alimente de plantas que contienen dicho ácido ribonucleico. D3 y D4 por su parte, identificaba un gen homólogo de otro insecto facilitando así la identificación del mismo gen en la especie *Diabrotica sp*.

Por tanto, la invención carece de nivel inventivo frente a D2 y D3 ó D2 y D4, e incumple el artículo 18 de la D486.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/34815	1-11	Nivel inventivo
D2	WO 01/37654	1-11	Nivel inventivo
D3	GenBank: U46682	1-11	Nivel inventivo
D4	GenBank: AF025809	1-11	Nivel inventivo

7. Respuestas a los argumentos del solicitante

7.1. Sobre las afectaciones a descripción y reivindicaciones

El solicitante manifiesta que ha modificado el capítulo reivindicatorio de manera que supere las objeciones realizadas a las reivindicaciones y que ellas están limitadas a la materia divulgada en la descripción (folios 652 a 654).

Teniendo en cuenta las observaciones del solicitante y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, esta oficina no realizó objeción a la descripción y a las reivindicaciones, considerando de esta manera que cumplen con los requisitos establecidos en el artículo 28 y 30 de la D486.

7.2. Sobre la unidad de invención

De acuerdo con el solicitante el presente pliego reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención puesto que se limitó a una sola plaga, *Diabrotica spp*. Además, manifiesta el solicitante que: "las reivindicaciones (y secuencias que en ellas se incluyen) comparten un concepto inventivo único, ya que se refieren a métodos y composiciones para controlar la infestación de plagas de coleópteros mediante el uso de moléculas de ribonucleótidos que inhiben la expresión de un gen esencial de una plaga de coleópteros" (folios 654 a 655).

Adicionalmente, aunque el solicitante manifiesta que la solicitud cumple con el concepto común inventivo único, debe tenerse presente que este concepto común

no cumple con el requisito de nivel inventivo, puesto que dicho método para controlar plagas usando dsRNA de genes esenciales ya había sido divulgado en los documentos WO 01/34815 y WO 01/37654.

7.3. Sobre la novedad frente a D1 y D2

El solicitante argumenta que “*ni D1 ni D2 divulgan una secuencia de una plaga de coleópteros, menos aún secuencias que podrían ser usadas efectivamente para controlar una infestación. Los documentos citados por el examinador, en cambio se relacionan con secuencias de M.incognita (de la orden Tylenchida), M.sexta (de la orden Lepidóptera) y D.melanogaster (de la orden Díptera)*” (folio 656 párrafo 4).

Teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio y específicamente la restricción a secuencias de *Diabrotica sp.*, las cuales no se encuentran en los documentos D1 y D2, esta oficina cambió la objeción de novedad por la de nivel inventivo. El análisis por nivel inventivo fue desarrollado en el numeral 5.1 de este concepto técnico.

Se destaca que si bien las mismas secuencias no son divulgada en D1 y D2, la obtención de las mismas a partir del aislamiento de secuencias de la especie *Diabrotica virgifera*, y su siguiente identificación de genes no se considera inventivo puesto que dicha identificación puede ser realizada a partir del conocimiento previo de genes homólogos de otras especies y el uso de herramientas bioinformáticas conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

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 60 días contados a partir de la fecha de 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.



JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 MAR. 2012

Elaboró: N.Lamprea NLB
Revisó: Jacqueline Alfonso OK U