



Bogotá, D.C., Noviembre 10 de 2015

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REFERENCIA: SOLICITANTE: SCIENTIST OF FORTUNE S.A.
TITULO: "MICROORGANISMO RECOMBINANTE PARA LA
PRODUCCIÓN DE METABOLITOS UTILES".
EXPEDIENTE: 2014-28762

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 022

OFICIO NO. 7038

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad **SCIENTIST OF FORTUNE S.A.**, domiciliado en Luxemburgo, Luxemburgo, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

1. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El uso de las reivindicaciones 11-14 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

En respuesta a este requerimiento, se han eliminado las reivindicaciones 11-14 objetadas por el examinador. El resto de reivindicaciones se ha reenumerado y su dependencia se ha modificado de manera acorde.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

2.1. Reivindicaciones

El examinador argumenta que el capítulo reivindicatorio presenta las siguientes deficiencias:

- Las reivindicaciones 1-10 no son claras ni tienen sustento puesto que mencionan "Un microorganismo recombinante", lo cual es impreciso y abarca una gran cantidad de posibilidades aún no exploradas por la solicitante. Se sugiere a la solicitante caracterizar el microorganismo recombinante estructuralmente, es decir, por medio de las SEQ ID NO y el número de depósito o certificado de depósito del microorganismo recombinante, lo cual se encuentre debidamente sustentado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 1-4, 7-10, 15-17 no son claras puesto que mencionan “tener actividad de fosfoacetolasa”, “ tener una ruta de Embden-Meyerhof-Parnas (EMPP) disminuida o inactivada por inactivación del gen o genes que codifica(n) para fosfofructocinasa por estar genéticamente modificado para reducir la actividad de fosfofructocinasa en comparación con un microorganismo no modificado genéticamente; o no poseer actividad de fosfofructocinasa; tener un ramal oxidativo disminuido o inactivado de la ruta de fosfato de pentosa (PPP) por inactivación del gen o genes que codifica(n) para glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o por estar genéticamente modificado para reducir la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en comparación con un microorganismo no modificado genéticamente; o no poseer actividad de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa”, tener actividad fructosa- 1,6-bisfosfato fosfatasa”, en donde la EMPP esta disminuida o inactivada adicionalmente por inactivación del gen o genes que codifica(n) para gliceraldehido 3- fosfato deshidrogenasa o por estar genéticamente modificado para reducir la actividad de gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa en comparación con un microorganismo no modificado genéticamente”, “ el cual ha sido modificado genéticamente para que tenga una actividad de fosfoacetolasa incrementada”, “ en donde el gen o genes que codifica(n) para el transportador de PTS dependiente de PEP ha/han sido inactivados”, “es capaz de convertir acetil-CoA en acetona”, “es capaz de convertir acetona en isobuteno”, “ es capaz de convertir acetona en propeno”, “ opcionalmente recuperar dicha acetona a partir del medio de cultivo”, “opcionalmente recuperar dicho isobuteno”, “opcionalmente recuperar dicho propeno”, son considerados resultados a alcanzar y no definen el objeto de la invención, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- El objeto de la reivindicación 5 no tiene sustento puesto que hace referencia a un microorganismo recombinante en donde dicho microorganismo es un hongo, el cual no se encuentra sustentado en el capítulo descriptivo. Se sugiere a la solicitante restringir el objeto de la invención a lo sustentado en el capítulo descriptivo, es decir, donde dicho microorganismo es una bacteria, específicamente E. coli.
- El objeto de la reivindicación 15 no es claro puesto que menciona un método para producir acetona a partir de glucosa, no se evidencia una secuencia de etapas técnicas del método. Se sugiere a la solicitante mencionar las características estructurales del método, es decir, la secuencia de etapas técnicas y condiciones para su ejecución.
- Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras ni tienen sustento puesto que hacen referencia a un “método para producir isobuteno a partir de glucosa que comprende los pasos de: cultivar el microorganismo de conformidad con la reivindicación 9 en un medio apropiado” y “método para producir propeno a partir de glucosa que comprende los pasos de: cultivar el microorganismo de conformidad con la reivindicación 10 en un medio apropiado”, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica y no se evidencia sustento de la producción de dichos alquenos por medio de pruebas técnicas en el capítulo descriptivo. Se sugiere restringir el objeto de la invención a lo que se encuentre sustentado en el capítulo descriptivo y caracterizar el método estructuralmente, es decir, por medio de una secuencia de etapas técnicas que permitan a la persona versada en la materia reproducir la invención.

En respuesta a las observaciones del Examinador se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado el cual consta de 11 reivindicaciones. En dicho capítulo se han efectuado los siguientes cambios:

- Aunque discrepamos de la opinión del examinador en cuanto a la falta de claridad de la reivindicación 1, la misma se ha modificado la reivindicación 1 como sigue para que la redacción sea más concisa y clara que la original y así avanzar en la tramitación de la presente solicitud.

"1.- Un microorganismo recombinante caracterizado por:

- a) tener actividad fosfocetolasa EC 4.1.2.9 o EC 4.1.2.22;*
- b) (i) estar genéticamente modificado para tener una actividad fosfofructocinasa EC 2.7.1.11 reducida en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente; o*
(ii) no poseer de manera natural actividad fosfofructocinasa EC 2.7.1.11; y
- c) (i) estar genéticamente modificado para tener una actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49 reducida en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente; o*
(ii) no poseer de manera natural actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49.

De la lectura de esta reivindicación es claro para el experto en la materia que el microorganismo de la invención expresa un enzima fosfocetolasa EC 4.1.2.9 o EC 4.1.2.22 (a); expresa una enzima fosfofructocinasa EC 2.7.1.11 genéticamente modificada para tener una actividad reducida en comparación con dicha enzima silvestre (b.i) o no expresa de manera natural una enzima fosfofructocinasa EC 2.7.1.11 (b.ii); y expresa una enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49 genéticamente modificada para tener una actividad reducida en comparación con la enzima silvestre (c.i) o no expresa de manera natural una enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49 (c.ii).

La base para la nueva reivindicación 1 se puede encontrar en la memoria original tal y como se indica a continuación:

- Característica a): página 8, línea 14-15.
- De página 8, línea 21 a página 10, línea 10, se explican realizaciones particulares de esta condición a) que hacen que el experto en la materia sepa claramente a qué se refiere.
- Característica b.i): página 18, línea 17-20. La explicación de a qué se refiere "actividad reducida" está en la página 19, líneas 2-13.
- Característica b.ii): página 19, líneas 2-13.
- Característica c.i): página 23, líneas 14-20. La explicación de a qué se refiere "actividad reducida" está en la página 24, líneas 3-14.
- Característica c.ii): página 24, líneas 15-17.

En primer lugar, como cualquier persona versada en la materia sabe, existe la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY) que tiene un comité especializado en estandarizar la nomenclatura de las enzimas. De acuerdo con dicho Comité para la Nomenclatura de dicha Unión (NC-IUBMB), las enzimas se clasifican mediante números

EC (Enzyme Commission numbers) y dicho esquema de clasificación numérica está basado en las reacciones químicas que catalizan. El sistema de nomenclatura de enzimas EC se refieren a reacciones catalizadas por enzimas. Enzimas diferentes (por ejemplo que procedan de organismos diferentes) que catalicen la misma reacción recibirán el mismo número EC. Cada código de enzimas consiste en las dos letras EC seguidas por 4 números separados por puntos. Estos números representan una clasificación progresivamente más específica. Por ejemplo, la enzima tripéptido aminopeptidasa tiene el código EC 3.4.11.4, construido así:

- 3 por hidrolasa (enzima que usa el agua para catalizar algunas reacciones).
- 3.4 por hidrolasa, que actúa sobre los enlaces peptídicos.
- 3.4.11 por aquellas que actúan sobre el terminal amino de aminoácido de un polipéptido.
- 3.4.11.4 por aquellas que actúan sobre el terminal amino final de un tripéptido.

Siendo así, este sistema de nomenclatura es el empleado y reconocido por cualquier persona versada en la materia. Por consiguiente, respetuosamente consideramos que la especificación de los números de clasificación de los enzimas (EC) es suficiente para que el experto en la materia pueda llevar a cabo la invención. Además, consideramos que con dichos números EC el alcance de la invención es claro para el experto en la materia. Especificar las secuencias de los enzimas no es una característica técnica esencial para definir la invención ya que dichas secuencias son accesibles y ampliamente conocidas por el experto en la materia, por lo que resulta innecesario definir las secuencias de las enzimas en la reivindicación.

Sea esta la oportunidad para hacer énfasis en que el solicitante no está reivindicando un nuevo gen de una enzima, como al parecer mal interpreta el examinador, el solicitante está reivindicado un microorganismo que se caracteriza por comprender los genes que codifican unas enzimas previamente identificadas y existentes en el estado de la técnica. La esencia de la invención es reunir en un único microorganismo las secuencias definidas en la actual reivindicación 1.

El resto de reivindicaciones se han modificado de manera similar y acorde a la reivindicación 1. La base para el resto de reivindicaciones se puede encontrar en la memoria original tal y como se indica a continuación:

- Reivindicación 2: página 25, línea 6 y página 26, líneas 10-12.
- Reivindicación 3: página 34, líneas 20-25. Explicación en página 35, líneas 8-19.
- Reivindicación 4: página 12, líneas 21-24. Explicación de página 12, línea 24 a página 13, línea 25.
- Reivindicación 5: página 36, líneas 7-8.
- Reivindicación 6: página 35, líneas 22-23.
- Reivindicación 7: de página 36, línea 14 a página 38, línea 5. No hay base explícita para utilizar la expresión “genéticamente modificado” pero toda la explicación dada de cómo conseguir que los transportadores estén inactivados depende de una modificación genética por lo que consideramos que utilizar esta expresión no supone adición de materia.
- Reivindicaciones 8-10: reivindicaciones originales 8-10, la modificación de la redacción llevada a cabo no supone adición. Consideramos que estas reivindicaciones 8-10 son claras para el experto en la materia porque de la página 46, línea 13 a la página 50, línea 24 se indican que tipos de modificaciones se pueden llevar a cabo para que un microorganismo exprese los genes necesarios

para convertir la glucosa en acetona. De hecho, esto está ejemplificado en las tablas de los Resultados I y II y explicado en los ejemplos correspondientes. Igualmente, en los dos primeros párrafos de la página 51 se indican métodos para proveer microorganismos que conviertan la acetona en propeno o isobuteno, siendo por tanto posible para el experto en la materia llevar a cabo la presente invención.

- Reivindicaciones 11-13: página 55, líneas 7-12. Los métodos de la invención, se han redactado incluyendo las etapas a llevar a cabo. Como se puede ver en la etapa b) se hace referencia a los microorganismos de la invención. Consideramos que hacer esta referencia hace la reivindicación más clara y concisa que incluir todas las características del microorganismo en la reivindicación de método. En cualquier caso, si el examinador exigiese introducir las características del microorganismo en la reivindicación de método, estaríamos dispuestos a hacer dicha modificación.

Consideramos que los métodos así definidos incluyen las características técnicas esenciales para que el experto en la materia los lleve a cabo. En particular, consideramos que no es necesario especificar más las condiciones del medio de cultivo, ya que tal y como se indica en la memoria pueden ser cualquier que el experto en la materia considere apropiadas (ver página 55, líneas 12-23). La condición esencial del medio es que tenga glucosa lo cual sí que se ha especificado claramente en la etapa a) de las reivindicaciones 11-13. Esta característica ya se especificaba en la memoria original donde se definía que el método es para la producción de acetona y/o isobuteno y/o propeno a partir de glucosa (ver página 55, líneas 7-12).

Especificar más las condiciones de cultivo, cuando no son características esenciales del método de la invención, haría la reivindicación muy vulnerable de cara a su posible infracción por terceros que no tendrían más que modificar alguna condición para no infringir la reivindicación. Por eso no se debería impedir que el solicitante obtenga una mayor protección sobre su invención ya que lo contrario iría contra el sentido mismo de la ley de patentes ya que la protección conferida al solicitante resultaría muy mermada a cambio de que éste divulgue su invención.

Así, consideramos que el presente juego de reivindicaciones supera las objeciones de claridad y soporte emitidas por el examinador. En cuanto al soporte, respetuosamente deseamos destacar que la Decisión 486 no exige que las reivindicaciones tengan soporte en los ejemplos, los cuales de hecho no son una parte imprescindible de la solicitud de patente. Las reivindicaciones deben tener soporte en la descripción originalmente presentada, lo cual se da en este caso tal y como hemos detallado en los párrafos anteriores al explicar dónde en la memoria original hay base para las nuevas reivindicaciones. Por ello, consideramos que se debería permitir que el solicitante obtenga protección de realizaciones particulares no ejemplificadas pero que suponen una generalización razonable de la invención ejemplificada y están a su vez descritas en la descripción.

Este es el caso, por ejemplo, de la limitación del microorganismo a *E. coli* que es el microorganismo utilizado en los ejemplos. En este sentido, respetuosamente recordamos a ese despacho que el artículo 30 de la citada Decisión es claro en establecer que "*Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*" (El resaltado es nuestro). Este artículo es absolutamente claro en que las reivindicaciones deben estar sustentadas en la totalidad de la descripción, no en los ejemplos, como pretende y mal interpreta el examinador.

Es más, el artículo 28 de la Decisión 486 indica, "*La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una*

persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de **la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención**, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, **de ser éstos pertinentes**; y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención." (El resaltado es nuestro)

Lo anterior deja en claro que la descripción no es solamente los ejemplos, como indirectamente afirma el examinador, los ejemplos solo se deben incluir en la descripción si el solicitante lo considera **pertinente**. Es decir, **los ejemplos no son obligatorios** y finalmente, ellos sólo debe hacer referencia a **la mejor manera** conocida por el solicitante para efectuar o llevar a la práctica la invención, **no para cada una de las alternativas que pretende proteger el solicitante**.

Siendo así, no hay razón para afirmar que las reivindicaciones no tienen sustento en la descripción porque el solicitante no presenta ejemplos de cada una de las alternativas de la invención que reivindica. Pues el artículo 30 de la Decisión 486 señala de forma explícita que las reivindicaciones deben estar **soportadas en la descripción de la solicitud, no únicamente en los ejemplos como mal interpreta el examinador**.

En cualquier caso, se desea hacer hincapié en que los ejemplos de la memoria original tienen mucha información, pero solo viendo las tablas de los Resultados I y II ya se ejemplifican microorganismos que caen en el ámbito de protección de, al menos, las reivindicaciones 1, 6, 7, 8 y 11. Además, junto a esta contestación se aporta una evidencia adicional de un microorganismo y un método según la presente invención que cae en el ámbito de protección de, al menos, las reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 8 y 11 (ver Anexo 1).

2.2. Descripción

- El examinador argumenta que la descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, puesto que no se identifica el microorganismo recombinante el cual es el objeto de la invención. Debido a que la solicitud se refiere a material biológico, es necesario presentar el Certificado de Depósito o los números de depósito del microorganismo recombinante, con el fin que la persona versada en la materia puedan reproducir la invención. Por otra parte no se evidencia sustento para los métodos de producción de isobuteno o propeno, con una secuencia de etapas técnicas que permitan realizar la ejecución de la invención.

En relación con el depósito de microorganismos, requerido por ese despacho, respetuosamente discrepamos de la objeción emitida por el examinador en cuanto a que es necesario hacer un depósito del microorganismo utilizado en el procedimiento de la invención. La invención no radica en que el microorganismo silvestre sea uno u otro, por ejemplo *E. coli* u otra bacteria, sino que puede ser cualquiera siempre y cuando cumpla las características técnicas a), b) y c) definidas en la reivindicación 1. Por lo que consideramos que no existe la necesidad de efectuar un depósito de microorganismos.

Así, los cambios incluidos no suponen adición de materia y está convenientemente soportado por la solicitud original. Siendo así, la modificación propuesta cumple con los parámetros establecidos en el artículo 34, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

3. UNIDAD DE INVENCION

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 6, grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo I: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es una bacteria (reivindicación 6), método para producir acetona a partir de glucosa (reivindicación 15)
- Grupo II: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es una bacteria (reivindicación 6), método para producir propeno a partir de glucosa (reivindicación 17) (no tiene sustento)
- Grupo III: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es una bacteria (reivindicación 6), método para producir isobuteno a partir de glucosa (reivindicación 16) (no tiene sustento)
- Grupo IV: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es un hongo (reivindicación 5), método para producir acetona a partir de glucosa (reivindicación 15) (no tiene sustento)
- Grupo V: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es un hongo (reivindicación 5), método para producir propeno a partir de glucosa (reivindicación 17) (no tiene sustento)
- Grupo VI: Un microorganismo recombinante (reivindicaciones 1-4,7-10), donde dicho microorganismo es un hongo (reivindicación 5), método para producir isobuteno a partir de glucosa (reivindicación 16) (no tiene sustento)

Respetuosamente consideramos que las reivindicaciones de microorganismo y método cumplen el requisito de unidad de invención donde el concepto inventivo común es un microorganismo con las características técnicas a), b) y c) de la reivindicación 1. Ninguno de los documentos citados por el examinador muestra un microorganismo con todas y cada una de dichas características. Además, en las reivindicaciones de método, el microorganismo utilizado, ya sea para producir acetona, propeno o isobuteno tiene, al menos, las características técnicas a), b) y c), del microorganismo de la reivindicación 1.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

8

El Examinador considera que las reivindicaciones de la solicitud de patente de invención no cumplen con el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 2006040365	Use of phosphoketolase for producing useful metabolites	23/Febrero/2006
D2	US 7253001	Metabolic engineering for improved xylose utilization of <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	7/Agosto/2007
D3	Thaddeus Ezeji, Caroline Milne- Microbiol Biotechnol (Págs. 1697-1712)	Achievements and perspectives to overcome the poor solvent resistance in acetone and butanolproducing microorganisms	22/Diciembre/2009
D4	David S. Gogerty y Thomas A.Bobik- Environmental Microbiology	Formation of Isobutene from 3-Hydroxy-3-Methylbutyrate by Diphosphomevalonate Decarboxylase	11/ Marzo/1999
D5	Herbert Danner y Rudolf Braun - Department for Environmental Biotechnology	Biotechnology for the production of commodity chemicals from biomass.	18/Octubre/2010

El Examinador establece que el estudio de patentabilidad el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 1 es el documento D1 y que dicho documento afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 10, puesto que revela todas las características del procedimiento que se intenta proteger.

Así mismo, la novedad de la reivindicación 5 se ve afectada por el documento D2, y la novedad de las reivindicaciones 16, 16 y 17 se ve afectada por los documentos D3, D4 y D5 respectivamente.

4.1. Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención como se propone en el capítulo reivindicatorio modificado que ahora se solicita.

4.1.1. Novedad de la presente invención.

El examinador considera que las reivindicaciones 1-17 originales no son nuevas a la vista de D1, D2, D3, D4 o D5, tal y como se indica en la Tabla de conclusiones de la acción oficial. Respetuosamente discrepamos de la opinión del examinador ya que en ninguno de los documentos citados por el examinador se divulga un microorganismo en el que se den a la vez las condiciones a), b) y c) definidas en la reivindicación 1. Así, ninguno de los microorganismos descritos en los documentos D1-D4 tiene actividad fosfocetolasa y carece o tiene una actividad reducida tanto fosfofructoquinasa como glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Específicamente, el microorganismo de la reivindicación 1 difiere del microorganismo descrito en D1 en que además está genéticamente modificado de manera que **se reduce la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Gluc-6-P DH) en comparación con un microorganismo no modificado genéticamente, o no posee de manera natural Gluc-6-P DH.**

Respetuosamente, se le recuerda a ese Despacho que para que una invención carezca de novedad se requiere que la totalidad de las características esenciales que se definen en las reivindicaciones hayan sido divulgadas con anterioridad en el estado de la técnica. Para el caso que nos ocupa, no existe en los documentos citados un microorganismo que reúna todas las características que señala la nueva reivindicación 1.

Por ello, consideramos que la reivindicación 1 es nueva. Igualmente son nuevas sus reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 2-10) y las reivindicaciones de método en las que se utiliza el microorganismo de las reivindicaciones 8-10 (reivindicaciones 11-13).

4.1.2. Actividad inventiva

En cuanto a la actividad inventiva, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-13 es inventivo por las siguientes razones.

El estado de la técnica más cercano es el documento D1, que describe microorganismos que han sido modificados para aumentar la actividad fosfoetolasa (véase el párrafo [0035]), y que han sido modificados además para tener una actividad reducida de la fosfofructoquinasa, por ejemplo, mediante mutación o interrupción del gen que codifica esta enzima [véase el párrafo [0183]; reivindicación 5].

Como ya se mencionó, microorganismo de la reivindicación 1 difiere del microorganismo descrito en D1 en que además está genéticamente modificado de manera que **se reduce la actividad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Gluc-6-P DH) en comparación con un microorganismo no modificado genéticamente, o no posee de manera natural Gluc-6-P DH.**

En los resultados mostrados en la Tabla II (ver página 117) de la solicitud original, en particular de la comparación de las cepas GBE2272 y GBE2273, se muestra que la diferencia entre la invención reivindicada y el estado de la técnica anterior dio lugar a una mejora en la producción de un **900% de acetona producida (mM)/glucosa consumida (mM)**. Por lo tanto, consideramos que el problema técnico a resolver puede plantearse como proporcionar microorganismos que permitan obtener un rendimiento mejorado.

Nada en el estado de la técnica permitía prever que la modificación de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Gluc-6-P DH), que es una enzima presente en todos los seres vivos y se encarga de la reducción de la NADP⁺ a expensas de la deshidrogenación de la glucosa-6-fosfato en 6-fosfogluconolactona podría ser modificada sin que ello afectara el correcto funcionamiento de la célula y menos, que con dicha modificación el microorganismo mutado sería más eficiente en producir acetona a partir de glucosa.

Consideramos que a la luz del documento D1, tenido en cuenta de manera individual o en combinación con cualquiera de los otros documentos citados por el examinador, el experto en la materia no hubiese considerado con expectativas razonables de éxito que la reducción de la actividad de la vía de la pentosa fosfato, y en particular de la Gluc-6-P DH,

resolviese efectivamente el problema técnico planteado, por lo que no hubiese sido obvio llevar a cabo dicha modificación esperando un aumento del rendimiento de la producción.

En vista de todo lo anterior, consideramos que la reivindicación 1 tiene actividad inventiva. Igualmente son inventivas sus reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 2-10) y las reivindicaciones de método en las que se utiliza el microorganismo de las reivindicaciones 8-10 (reivindicaciones 11-13).

Así, respetuosamente consideramos que la materia objeto del presente juego de reivindicaciones es nueva e inventiva frente al estado de la técnica citado por el examinador. Esto se ve soportado por el hecho de que la Oficina Europea de Patentes, un organismo que determina al igual que la Oficina de Patentes de Colombia los requisitos de novedad y actividad inventiva, ha concedido la patente europea EP 2732031 B1 cuyas reivindicaciones incluyen la materia objeto de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, rogamos al examinador reconsidere su opinión.

En conclusión, respetuosamente se solicita al examinador que aborde el análisis de las anterioridades a la luz de la invención que ahora se reclama y revise si el microorganismo y el método que es objeto de esta solicitud es o no patentable.

Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,


HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P, 76985

POSSE HERRERA RUIZ

Anexos:

Formulario de modificación de solicitud en trámite.
Nuevo capítulo reivindicatorio.
Anexo I. Ensayo de la conversión de glucosa en acetona por una cepa según la invención

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Personas Naturales ☐

Persona Jurídica ☒

SCIENTIST OF FORTUNE S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Luxemburgo		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CAMARGO WILLIAMSON HELENA

35.455.268 de Bogotá

76985

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
helena.camargo@phrlegal.com	3257313	3257300

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No _____
Aparece _____
Debe ser _____

Modificación:

Expediente No 2014-28762

Título MICROORGANISMO RECOMBINANTE PARA LA PRODUCCIÓN DE METABOLITOS UTILES

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

VER ANEXO ADJUNTO

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

☐ Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

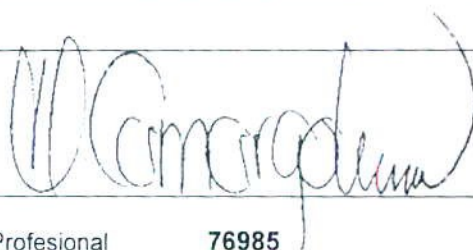
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

Firma



C.C. 35.455.268 de Bogotá

Tarjeta Profesional

76985

REIVINDICACIONES

1.- Un microorganismo recombinante caracterizado por:

- a) tener actividad fosfocetolasa EC 4.1.2.9 o EC 4.1.2.22;
- b) (i) estar genéticamente modificado para tener una actividad fosfofructocinasa EC 2.7.1.11 reducida en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente; o
(ii) no poseer de manera natural actividad fosfofructocinasa EC 2.7.1.11; y
- c) (i) estar genéticamente modificado para tener una actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49 reducida en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente; o
(ii) no poseer de manera natural actividad glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49.

2.- El microorganismo recombinante de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado también por:

- d) tener actividad fructosa-1,6-bisfosfato fosfatasa EC 3.1.3.11.

3.- El microorganismo recombinante de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, que está genéticamente modificado para tener una actividad gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa EC 1.2.1.12 reducida en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente.

4.- El microorganismo recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que está genéticamente modificado para tener una actividad fosfocetolasa EC 4.1.2.9 o EC 4.1.2.22 incrementada en comparación con dicho microorganismo no modificado genéticamente.

5.- El microorganismo recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho microorganismo es un hongo.

6.- El microorganismo recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho microorganismo es una bacteria.

7.- El microorganismo recombinante de conformidad con la reivindicación 6, genéticamente modificado para tener el transportador de PTS dependiente de PEP inactivado.

8 - El microorganismo recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque convierte acetil-CoA en acetona.

9 - El microorganismo recombinante de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque convierte acetona en isobuteno.

10.- El microorganismo recombinante de conformidad con la reivindicación 8, porque convierte acetona en propeno.

11.- Un método para producir acetona caracterizado porque comprende los pasos de:

- a) suministrar un medio de cultivo con glucosa,
- b) suministrar un microorganismo como el definido en la reivindicación 8,
- c) convertir la glucosa en acetona,
- d) recuperar la acetona del medio de cultivo.

12.- Un método para producir isobuteno caracterizado porque comprende los pasos de:

- a) suministrar un medio de cultivo con glucosa,
- b) suministrar un microorganismo como el definido en la reivindicación 9,
- c) convertir la glucosa en acetona y la acetona en isobuteno, y
- d) recuperar la acetona del medio de cultivo.

13.- Un método para producir propeno caracterizado porque comprende los pasos de:

- a) suministrar un medio de cultivo con glucosa,
- b) suministrar un microorganismo como el definido en la reivindicación 10,
- c) convertir la glucosa en acetona y la acetona en propeno, y
- d) recuperar la acetona del medio de cultivo.

Anexo 1.- Ensayo de la conversión de glucosa en acetona por una cepa según la invención

Se ha analizado la cepa GBI 6015 pGB 2093 para determinar si una cepa:

- en la que se han inactivado los genes que codifican el transportador PTS dependiente de PEP
- que tiene una ruta de Embden-Meyerhof-Parnas (EMPP) disminuida o inactivada por inactivación
 - o de los genes que codifican la fosfofructocinasa
 - o de los genes que codifican la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa
- que tiene una ramificación oxidativa disminuida o inactivada de la ruta de las pentosas fosfato (PPP) por inactivación
 - o del gene que codifica la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- que tiene una actividad fosfocetolasa
- que tiene los genes responsables de la conversión de acetyl-CoA en acetona

puede convertir glucosa en acetona.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de estas características:

Cepa	Genotipo	Informaciones complementarias
GBI 6015 pGB 2093	MG1655	← cepa <i>E.coli</i>
	ΔptSHi	← se han inactivado los genes que codifican el transportador PTS dependiente de PEP
	Δzwf_edd_eda	← delección del gen que codifica la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
	ΔpfkA ΔpfkB	← delección de los genes que codifican la fosfofructocinasa
	ΔmgsA	
	ΔgapA ΔgapB	←delección de los genes que codifican la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa
	kdgK:: P1-RBST7-pkt	← inserción de un gen que codifica la fosfocetolasa
	pGB 2093	← un plásmido derivado de pUC que codifica los genes operones de acetona (<i>thl, atoD, atoA, adc</i>)

A) Cultivo de la cepa GBI 6015 pGB 2093 en biorreactores y producción de acetona

Se ha cultivado la cepa GBI 6015 pGB 2093 en un biorreactor. El medio usado es un medio mínimo con glucosa como la única fuente de carbono. La curva de crecimiento se muestra en la figura 1.

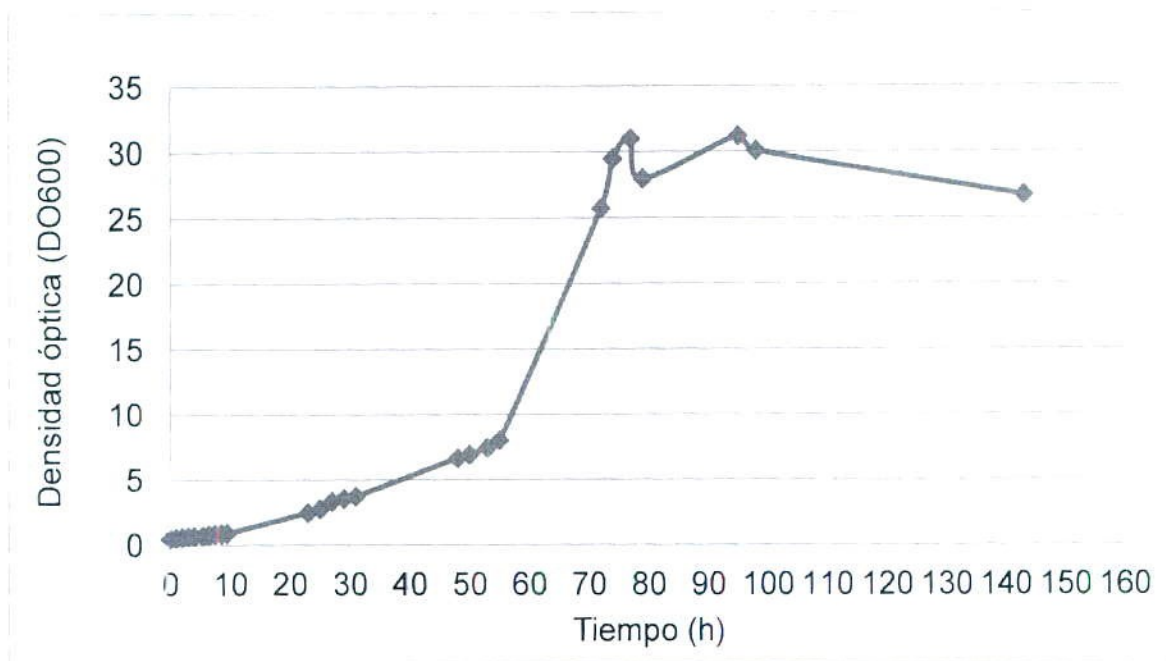


Figura 1: curva de crecimiento para GBI 6015 pGB 2093.

El experimento se ha realizado en biorreactores para recuperar la acetona producida.

La producción de acetona se mide mediante:

- cuantificación de acetona en los gases de salida
- cuantificación de acetona en el medio

El resultado de dicha cuantificación se muestra en la figura 2

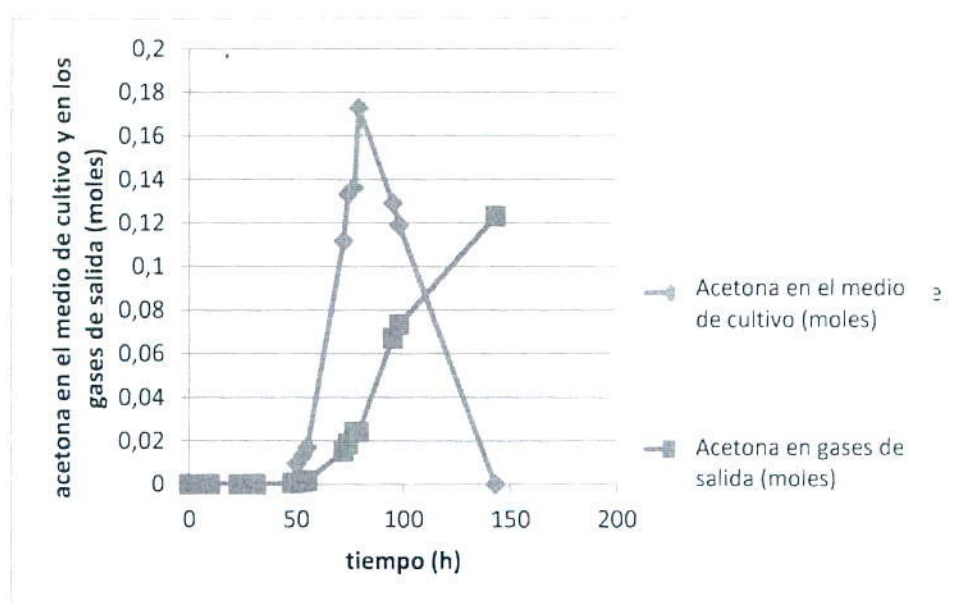


Figura 2: acetona en los gases de salida y en el medio de cultivo (moles)

B) Análisis metabólico para detectar fructosa bisfosfato

La figura 3 muestra un esquema de la ruta de PKT establecida en la cepa GBI 6015 pGB 2093.

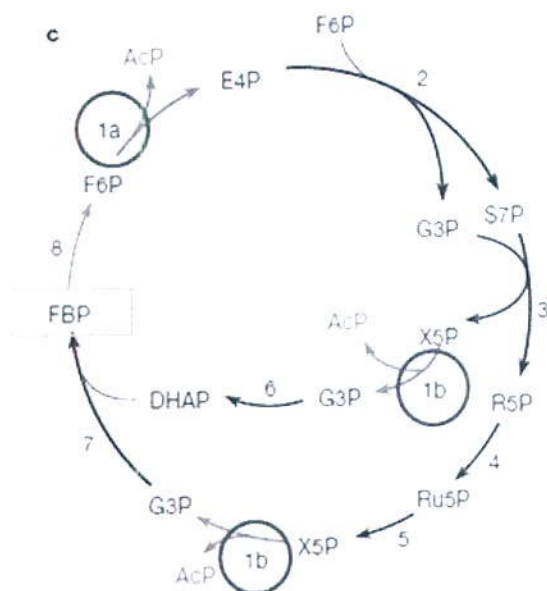


Figura 3: Ruta de PKT

Puesto que los genes que codifican la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (*gapA* y *epd*) se han eliminado (delecionado) en la cepa GBI 6015 pGB 2093, el G3P (gliceraldehido 3-fosfato) no se puede convertir en piruvato pero se transforma en FBP (fructosa bisfosfato).

Se ha realizado un análisis metabolómico para detectar la FBP en la cepa GBI 6015 pGB2093.

El control positivo es un *E.coli* silvestre (MG1655). De hecho, FBP se produce por la glucólisis.

El control negativo es una cepa próxima a la cepa GBI 6015 pGB 2093, pero con los genes *gapA* y *epd* intactos.

La figura 4 muestra que FBP es detectable para bacterias silvestres (control positivo), no es detectable en la cepa pkt con genes *gapA* y *epd* intactos (control negativo), pero es detectable en la cepa GBI 6015 pGB 2093.

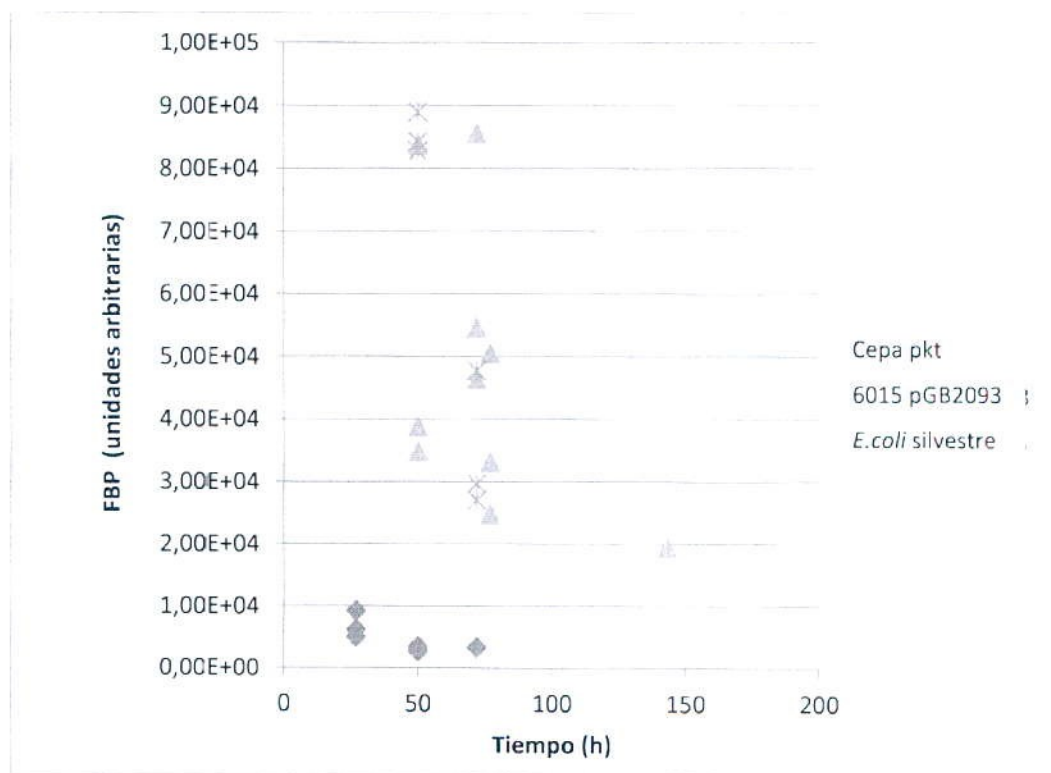


Figura 4: detección de FBP

Este resultado muestra claramente que la cepa GBI 6015 pGB 2093 **puede convertir glucosa en acetona**, pero usando la ruta de PKT descrita en la figura 3.