

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

Señor(a)
GENOMATICA, INC.
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/052570				
Fecha de Presentación Internacional	13 de octubre de 2010				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	14-209645-00000-0000	22 de septiembre de 2012
Reivindicaciones:	14-209645-00000-0000	22 de septiembre de 2012
Secuencias:	14-209645-00000-0000	22 de septiembre de 2012
Dibujos:	14-209645-00000-0000	22 de septiembre de 2012
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/251.287 Fecha: 13 de octubre de 2009	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de solicitudes Fraccionarias (Art. 25 y 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 14-209645-00000 referenciada bajo el radicado N° 12-077180-00008, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 17 del capítulo reivindicatorio (Radicado 14-209645-00000-0000).

Título de la solicitud: "MICROORGANISMOS PARA LA PRODUCCIÓN DE 1,4-BUTANODIOL, 4- HIDROXIBUTANAL, 4- HIDTROXIBUTIRIL-COA, PUTRESCINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS CON LOS MISMOS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar métodos alternativos para la producción eficaz de cantidades comerciales de 1,4-butanodiol y sus precursores.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona organismos microbianos de origen no natural que comprenden una ruta de 1,4-butanodiol (BDO), 4-hidroxibutiril-CoA, 4-hidroxibutanol o putrescina que comprende por lo menos un ácido nucleico exógeno que codifica una enzima de ruta de BDO, 4-hidroxibutiril-CoA, 4-hidroxibutanol o putrescina expresada en una cantidad suficiente para producir BDO, A-hidroxibutiril-CoA, 4-hidroxibutanol o putrescina y además optimizada para la producción de BDO.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12P 7/26 y C12N 1/20.

5. No es una invención (Art 15 D 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1 - 15, no se considera una invención, de acuerdo con el Art citado. Es importante señalar que los organismos reclamados están caracterizados exclusivamente por los nombres de una serie de enzimas que pertenecen a una ruta metabólica conocida, la cual forma parte de un proceso biológico natural, por lo que se considera materia que no es una invención. Esto teniendo en cuenta que a la fecha se conocía que la vía putrescina que comprende enzimas como putrescina aminotransferasa y γ -aminobutiraldehído deshidrogenasa, se da naturalmente en células de *E. coli*¹. Es importante señalar que en ausencia de una caracterización clara y precisa del microorganismo objeto de la solicitud, se entiende que se busca protección sobre las enzimas mencionadas y las rutas metabólicas que las comprenden, las cuales no se consideran susceptibles de patentabilidad, toda vez que el solo hecho de mencionar en el preámbulo que se trata de un organismo no natural o la simple mención de un ácido nucleico exógeno no es suficiente para identificar la modificación genética de un microorganismo.

Adicionalmente, es pertinente aclarar que la Descripción no proporciona ningún ejemplo de un microorganismo modificado caracterizado por la inclusión de un ácido nucleico exógeno

1 Identification of Escherichia coli K12 YdcW protein as a γ -aminobutyraldehyde dehydrogenase. Samsonova *et al.* FEBS Letters. 2005. Vol. 579, No. 19. Págs. 4104-4112. Disponible en línea en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.febslet.2005.06.038/abstract;jsessionid=A661EE03F3237D0C748D2DE1716A9962.f03t04>.

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

que codifica para dichas enzimas, así como tampoco se presenta un Depósito de Material Biológico. Por el contrario, los ejemplos específicos se limitan a describir la obtención de cepas de *E. coli* transformadas por la inserción de vectores que comprenden los genes *sucA* (que codifica una alfa-cetoglutarato descarboxilasa de *Mycobacterium bovis*), *4hbd* (que codifica una 4 hidroxibutirato deshidrogenasa de *Clostridium kluyveri*), *car* (que codifica para reductasa de ácido carboxílico dependiente de ATP y NADPH de *Nocardia iowensis*), *ntp* (que codifican una fosfopanteteina transferasa (PPTasa) de *Nocardia iowensis*), y genes que codifican enzimas de ácido carboxílico reductasa de diferentes microorganismos: *Mycobacterium smegmatis mc(2)155*, (designado 890), *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis K-10 (designado 891) y *Mycobacterium marinum M* (designado 892) (Ejs. XIII, XXI y XXIII). De esta manera no se tiene evidencia de la obtención de un microorganismo no natural de acuerdo a lo reclamado

Por su parte, los métodos de las reivindicaciones 4, 5, 9, 10, 14 y 15 se consideran no patentables debido a que corresponden a procedimientos esencialmente biológicos, en este caso la obtención de un metabolito por medio de la actividad natural de enzimas encontradas en organismos de la naturaleza. Lo anterior teniendo en cuenta, además, que la descripción no presenta información concerniente a métodos para la obtención de putrescina por medio del cultivo de microorganismos genéticamente modificados, toda vez que los ejemplos presentados se centran únicamente en la obtención de 1,4-butanodiol y 4-hidroxibutanal (Tabla 24, 31 y 33).

6. De la solicitud de patente

Titulo

Se sugiere modificar el título para que corresponda con el objeto reclamado que corresponde a un método para la producción de putrescina o 1,4-butanodiol.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 16 no es clara ni concisa porque;

- Reclama organismos microbianos de origen no natural, sin embargo, dicho microorganismo está caracterizado únicamente en términos de resultados a alcanzar, primordialmente de la capacidad de dicho microorganismo de expresar enzimas que hacen parte de vías enzimáticas existentes en la naturaleza y producir un metabolito empleando las mismas. Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un microorganismo genéticamente modificado es a partir de la(s) secuencia(s) recombinante(s) introducidas y no a partir de la función de la proteína codificada por dicho(s) ácido(s) nucleico(s).
- Se reclaman 10 posibles microorganismos no naturales ((A)-(I)), caracterizados únicamente por la presencia de una variedad de enzimas pertenecientes a las vías de 4-hidroxibutirato y TCA reductiva, los cuales no se encuentran soportados por la descripción toda vez que en ella se presentan ejemplos únicamente de la producción u obtención de cepas de *E. coli* modificadas por la inclusión de plásmidos que contienen genes que codifican para las enzimas *sucA* (que codifican una alfa-cetoglutarato descarboxilasa de *Mycobacterium bovis*), *4hbd* (que codifica una 4 hidroxibutirato deshidrogenasa de *Clostridium kluyveri*), *car* (que codifica para reductasa de ácido carboxílico dependiente de ATP y NADPH de *Nocardia iowensis*), *ntp* (que codifican una fosfopanteteina transferasa (PPTasa) de

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

Nocardia iowensis), y genes que codifican enzimas de ácido carboxílico reductasa de diferentes microorganismos.

- Caracteriza los ácidos nucleicos exógenos por medio de expresiones referentes a resultados a alcanzar referidos a sustratos y productos correspondientes a cada una de las enzimas codificadas por los mismos, tales como “*para convertir CO, CO₂, H₂ a acetil CoA (...)*”, “*para producir la reducción de equivalentes de monóxido de carbono o hidrógeno, fijando de ese modo CO₂ a través de un ciclo de TCA reductora*”, “*para fijar el carbono de 1) CO, 2) CÜ₂ y H₂, 3) CO y CO₂, 4) gas de síntesis que comprende CO y H₂, o 5) gas de síntesis que comprende CO, CO₂, H₂*”. Se sugiere incluir la(s) secuencia(s) de los ácidos nucleicos introducidos, la cual debe estar etiquetada por el número de SEQ ID NO. del listado de secuencias o incluir los códigos del GenBank correspondientes, siempre y cuando no se considere una ampliación de la materia inicialmente presentada.
- No se caracterizan los microorganismos reclamados. Se sugiere incluir el número del depósito correspondiente a la cepa del microorganismo modificado o la identificación de la cepa por su secuencia de ARN ribosomal.
- Emplea expresiones no limitativas o ambiguas, tales como “*al menos*” y “*expresada en cantidad suficiente*” las cuales no permiten comprender el alcance de la materia reclamada. Se sugiere reemplazar dicha terminología por expresiones precisas o rangos concretos.
- Se presentan errores tipográficos o de traducción en la redacción de la reivindicación, tales como “*aldehído formación*”, “*aldehído formando*”, “*aldehído de conformación*”, “*alcohol de conformación*”. Se sugiere realizar las correcciones correspondientes.

2. La reivindicación 17 no es clara porque no definen las características técnicas esenciales de las etapas comprendidas en los métodos reclamados, puesto que se emplean términos ambiguos como “*bajo condiciones*”, “*durante un periodo de tiempo suficiente*”, los cuales no definen por sí mismos las características técnicas de los métodos. Se sugiere definir dichas características, incluyendo tiempo y la temperatura de cultivo y composición del medio de cultivo.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no es clara, toda vez que presenta errores de traducción y/o redacción que dificultan la comprensión del objeto de la solicitud por parte de una persona del oficio normalmente versada en la materia, tales como “*Las cepas de los genes, el sucCD de E. coli se clonaron por PCR a partir de ADN cromosómico de E. coli*” (Pág. 353, líneas 17-19). “*Una ácido carboxílico reductasa notable se puede encontrar en Nocardia iowensis que cataliza el magnesio, la reducción de ácidos carboxílicos ATP y NADPH dependientes de sus aldehídos correspondientes*” (Pág. 459, líneas 7-11).

Adicionalmente, se encuentra que entre las páginas 352 y 353 de la descripción se encuentran una copia de los poderes. Adicionalmente, no se cuenta con la información completa puesto que faltan algunos números de secuencias (Págs. 373, 376, 377, 378, 382, 383, 384).

Por otra parte, aunque la solicitud menciona una gran variedad de genes posibles para su inclusión en células huésped y posterior aplicación de las mismas en la producción de una serie de metabolitos, únicamente se presentan datos relacionados

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

con la producción de 1,4 butanodiol y 4 hidroxibutanal por parte de células de *E. coli* modificadas por transformación con genes exógenos en los ejemplos XIII, XXI, y XXIII (Págs. 353-356, 429-431, 477-481). Dichos ejemplos son insuficientes para la generalidad reclamada en el capítulo reivindicatorio, toda vez que:

- El ejemplo XIII menciona la obtención de una variedad de cepas de *E. coli* por inserción de genes que codifican enzimas pertenecientes a diferentes rutas metabólicas, sin embargo únicamente se presentan datos relacionados con la producción de 4 hidroxibutanal por parte de 2 cepas que contienen plásmidos que contienen los genes *sucA* y *4hbd*, que codifican para alfa-cetoglutarato descarboxilasa de *Mycobacterium bovis* y 4 hidroxibutirato deshidrogenasa de *Clostridium kluyveri*, respectivamente (Tabla 24, Figura 16),
- El ejemplo XXI presenta datos relacionados con la producción 1,4 butanodiol y 4 hidroxibutanal por parte de 2 cepas que comprende plásmidos que contienen los genes *car* y *ntp*, los cuales codifican para una reductasa de ácido carboxílico dependiente de ATP y NADPH de *Nocardia iowensi* y una fosfopanteteina transferasa (PPTasa) de *Nocardia iowensi*, respectivamente (Tabla 31).
- Finalmente, el ejemplo XXIII presenta datos relacionados para la producción de 1,4 butanodiol y 4 hidroxibutanal por parte de cepas que contienen plásmidos que contienen los genes *car* y *ntp*, y adicionalmente genes que codifican enzimas de ácido carboxílico reductasa de diferentes microorganismos: *Mycobacterium smegmatis mc(2)155*, (designado 890), *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis K-10 (designado 891) y *Mycobacterium marinum M* (designado 892) (Tabla 33).

De esta forma no se presenta información concerniente al desarrollo de la gran variedad de microorganismos que se encuentran al alcance de la reivindicación 16, puesto que ninguno de los microorganismos ejemplificados comprende ácidos nucleicos que codifiquen enzimas de la ruta de TCA reductiva junto a enzimas de la ruta 4-hidroxibutirato.

Por su parte las figuras presentan errores en la redacción de sus títulos, que impiden su comprensión, estos errores pueden encontrarse a continuación “*Biosíntesis de E. Coli de 4HB de glucosa en medio mínimo via alfa-KG (anaeróbico)*” (Figura 16), “*Síntesis de E.coli de 4HB de glucosa en medio mínimo via alfa-KG*” (Figura 17), “*Síntesis de BDO de glucosa en medio mínimo por cepa huésped integrada en ruta ascendente*” (Figura 54).

Debido que la solicitud se refiere a material biológico, es necesario presentar el Certificado de Depósito de los microorganismos modificados.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias sin que ello implique ampliación de la materia original.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 13 de octubre de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

D1	WO2009111513	“Engineered CO ₂ Fixing Microorganisms Producing Carbon-Based Products Of Interest”	19/Marzo/2009
D2	US 20090191599	“Engineered light-harvesting organisms”	30/Julio/2009

El documento D1² divulga vías y mecanismos para la producción de productos de interés, tales como etanol, etileno, productos químicos, polímeros, n-alcanos, isoprenoides, productos farmacéuticos o intermedios de los mismos y organismos fotoautótrofos empleados en la producción comercial de dichos compuestos (Resumen).

El documento D2³ divulga vías y mecanismos para conferiri propiedades fotoautotrofas a un organismo heterotrófico. La célula u organismo diseñado resultante será capaz de llevar a cabo la conversión de dióxido de carbono y luz en biomasa y productos de interés basados en carbono (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 16 consiste en: *“Un organismo microbiano de ocurrencia no-natural, dicho organismo microbiano de ocurrencia no-natural seleccionado del grupo conformado por (...)”* (Radicado N°. 14-209645-00000-00000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un organismo microbiano de ocurrencia no-natural	Una célula microbiana huésped diseñados por ingeniería, que comprende uno o más ácidos nucleicos diseñados por ingeniería para sintetizar un producto basado en carbono seleccionado del grupo que incluye 1,4-butanodiol (Pág. 168, Reivindicación 1)	Células diseñadas por ingeniería que comprende una combinación de las vías de 3-hidroxipropionato y TCA reductivo (Pág. 29, Párr. [0191])
(B) un organismo microbiano que tiene actividad deshidrogenasa o hidrogenasa de monóxido de carbono y una vía reductora TCA que comprende al menos un ácido nucleico exógeno que codifica una enzima reductora vía TCA expresada en una cantidad suficiente para convertir el CO, CO ₂ o H ₂ a acetil-CoA, en donde dicha enzima se selecciona del grupo que consiste de una ATP citrato-liasa, una citrato-liasa, una	En donde las células son capaces de llevar a cabo una vía seleccionada de un grupo que incluye TCA reductiva (Reivindicación 55) Las enzimas de la ruta TCA reductiva incluyen: • ATP citrato-liasa • fumarato reductasa • aconitasa (Ej. 61, Pág. 149, Tabla 22)	Donde la via de TCA reductivo incluye • ATP citrato liasa EC: 2.3.3.8 • Ctril-CoA sintetasa • Citril-CoA ligasa • Malato deshidrogenasa EC 1.1.1.37 • Fumarato hidratasa EC 4.2.1.2 • Succinato deshidrogenasa EC 1.3.99.1 • Succinil CoA sintetasa EC 6.2.1.5

2 Disponible en línea en: <http://www.google.com.ar/patents/US20090075351>

3 Disponible en línea en: <https://www.google.com.co/patents/US20090191599>

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

aconitasa, una isocitrato deshidrogenasa, una alfa-cetoglutarato: oxidoreductasa ferredoxina, una succinil-CoA transferasa, una de succinil-CoA transferasa, una fumarato reductasa, una fumarasa y una malato deshidrogenasa,		• Alfacetoglutarato sintasa EC 1.2.7.3 • Isocitrato deshidrogenasa EC 1.1.1.42 • Aconitasa EC 4.2.1.3 Dichas enzimas le confieren la capacidad de sintetizar acetil-CoA a partir de 2 moléculas de CO₂ (Págs. 30-31, Párr. [0206]-[0222])
en donde dicho organismo microbiano comprende además una vía de 1,4-butanodiol que comprende: una 3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa; una 4-hidroxibutiril-CoA reductasa [alcohol de conformación]; una 4-hidroxibutiril-CoA reductasa [aldehído formando]; una 1,4-butanodiol deshidrogenasa, y una 4-hidroxibutirato reductasa;	Microorganismos diseñados para producir 1,4-butanodiol que comprende ácidos nucleicos exógenos que codifican las enzimas de la ruta 4-hidroxibutanal que comprende reductasa 4-hidroxibutirato; succinil-COA reductasa (que forma aldehído); y deshidrogenasa 4-hidroxibutirato (Ej. 23, Pág. 116, Párr. [00455])	Donde el microorganismo incluye las enzimas del ciclo del 3-hidroxiopropionato. (Pág. 29, Párr. [0191])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque divulga microorganismos genéticamente modificados para la inclusión de genes que codifican enzimas de rutas tales como la TCA reductiva (Ej. 61, Pág. 149) y de 1,4-butanodiol, donde dichos microorganismos se emplean para la producción 1,4-butanodiol (Ej. 23, Pág. 116, Párr. [00455]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 16 y los microorganismos divulgados en el documento D1 consiste en que se establece que el microorganismo reclamado comprende una combinación de las enzimas de las rutas TCA reductiva y 1,4-butanodiol.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, toda vez que la solicitud no proporciona información concerniente al desarrollo de microorganismos que comprendan dichas rutas puesto que únicamente se mencionan de manera general en la descripción, pero no se provee evidencia de que la solicitante efectivamente hubiera obtenido un microorganismo modificado con dichas características al momento de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proporcionar microorganismos modificados genéticamente alternativos a los conocidos en el documento D1.

Sin embargo, la inclusión de genes que codifican para enzimas de la vía TCA reductiva en combinación con otras vías para la obtención de microorganismos genéticamente modificados, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a células diseñadas por ingeniería que comprende una combinación de las vías de 3-hidroxiopropionato y TCA reductivo (Pág. 29, Párr. [0191]).

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría genes que codifican enzimas de la ruta TCA en combinación con otras rutas de acuerdo a las enseñanzas del documento D2 en los microorganismos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 17 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

Las reivindicaciones 16 y 17 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009111513	16 y 17	Nivel inventivo
D2	US 20090191599	16 y 17	Nivel inventivo

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 sesenta (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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

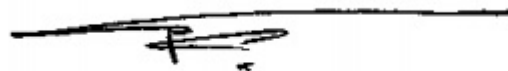
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

El anterior requerimiento fue elaborado el 19 de septiembre de 2016.

Oficio N° 10454

Ref. Expediente N° 14209645

Atentamente,



DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: RUTH ANDREA RODRIGUEZ
Revisado: SANDRA CAROLINA CRESPO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ