

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **12 152898**
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para: **“MOLÉCULAS
POLINUCLEOTÍDICAS PARA REGULACIÓN GENÉTICA EN PLANTAS”**
Solicitante: **MONSANTO TECHNOLOGY LLC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **8096** notificado el **28 de junio de 2018** y para el cual solicite oportunamente prórroga el **3 de octubre de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 33 reivindicaciones, los cuales han sido modificados de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 1-18 y 31-47 correspondientes a métodos no se presentan en esta oportunidad. El nuevo pliego reivindicatorio conserva las reivindicaciones correspondientes a las composiciones herbicidas.
- La reivindicación 19, que en el nuevo pliego corresponde a la reivindicación independiente 1, ha sido modificada a fin de dar claridad en que el porcentaje del tensoactivo se expresa en peso/volumen y que el tensoactivo de organosilicona facilita la transferencia del ARNbc no transcribible desde la superficie exterior de la planta hacia dentro de las células de la planta.
- Se incluye la reivindicación independiente 13 y sus dependientes 14-17.
- Se incluye la reivindicación independiente 18 y sus dependientes 19-22.
- Se incluye la reivindicación independiente 23 y sus dependientes 24-27.
- Se incluye la reivindicación independiente 28 y sus dependientes 29-32.
- Se incluye la reivindicación independiente 33.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo título y pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implican una ampliación de la

materia inicialmente solicitada y además permiten superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Superposición de materia con la solicitud fraccionaria

El Examinador argumenta que hay superposición de materia entre las solicitudes de patente 12 152898 y su divisional 14 069637. En particular, el Examinador argumenta que las reivindicaciones 1, 15 y 17-20 de la solicitud madre se superponen con las reivindicaciones 1 y 14 de la solicitud divisional. Al respecto el Solicitante respetuosamente disiente.

Sin embargo, con el único propósito de acelerar el trámite de la presente solicitud, las reivindicaciones de la solicitud madre se modificaron de manera tal que ahora se refieren únicamente a composiciones y las reivindicaciones de la solicitud divisional se modificaron de manera tal que ahora se refieren únicamente a métodos. En vista de estas modificaciones, la objeción del Examinador queda superada.

3. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

3.1 Reivindicación 1

El Examinador argumenta que *“Las reivindicaciones de procedimiento o método deben referirse a unas actividades específicas, organizadas en una serie de pasos o etapas, donde se identifique claramente el inicio y el fin del proceso y las condiciones necesarias para que se lleve a cabo”*. El Examinador también argumenta que *“La referencia a la aplicación de un ARNbc no es concisa puesto que se debe indicar la secuencia de dicho polinucleótido, y este debe estar relacionado por su número de identificación SEQ ID NO”*. Además, el Examinador argumenta que *“La expresión “donde el ARNbc no transcribible se transfiere desde la superficie exterior de la planta al interior de la planta, donde el ARNbc no transcribible regula la expresión del gen objetivo de la planta” corresponde a un resultado a alcanzar, que no proporciona alguna característica técnica al método reclamado”*. El Examinador recomienda que esto se reemplace por *“las características técnicas que llevan a dicho resultado, en este caso, la secuencia de nucleótidos de los ARNbc empleados en la solución”*. El Solicitante respetuosamente disiente.

Tal como se discutió anteriormente, todas las reivindicaciones referidas a métodos fueron eliminadas de la presente solicitud y esta materia fue incluida en el pliego de reivindicaciones de la solicitud divisional. Por lo tanto, se solicita reconsiderar y retirar la objeción

3.2 Reivindicaciones 19, 22-24 y 27-29

El Examinador argumenta que *“Una composición debe estar definida en términos de sus elementos esenciales o ingredientes (compuesto activo y excipientes) y las proporciones de los mismos”* y que *“la composición herbicida de la reivindicación 19 carece de claridad y concisión puesto que hace referencia a un tensioactivo en un rango entre 0.3 y 2% de peso, sin indicación de los demás componentes de la solución”*. Al respecto, el Solicitante respetuosamente disiente.

Sin embargo, con el único propósito de avanzar con el trámite de la presente solicitud, las reivindicaciones de composición se modificaron de manera de mencionar

“0,0006-0,2 mM de al menos un ARNbc no transcribible”. Se puede encontrar sustento para este rango de concentración, por ejemplo, en el Ejemplo 1, en los párrafos 86-87 (en donde los ARNbc se prepararon a 0,0006 nanomoles por microlitro, 0,005 nanomoles por microlitro o 0,2 nanomoles por microlitro). Además, se aclaró la concentración de tensioactivo para que quede claro que es peso/volumen.

El Examinador también requiere que *“es necesario definir las proporciones de dichos ingredientes adiciones dentro de la composición reclamada”* en las reivindicaciones dependientes 22-24 y 27-29. El Solicitante respetuosamente disiente.

Una reivindicación de composición debe mencionar únicamente las características esenciales para que una persona normalmente versada en la materia pueda poner en práctica la invención reivindicada. Por lo tanto, no hay necesidad de mencionar las proporciones específicas de las sales mencionadas en las reivindicaciones 22-24 o de los herbicidas no polinucleótidos y del humectante o del agente quelante mencionados en las reivindicaciones 27-29, ya que una persona versada en la materia sería capaz de decidir una concentración apropiada para usar en la composición con base al conocimiento del arte.

En vista de las anteriores consideraciones, se solicita reconsiderar y retirar la objeción.

3.3 Reivindicación 31

El Examinador argumenta que el método de la reivindicación 31 es el mismo método reivindicado en la reivindicación 17. Esta objeción se torna irrelevante ya que ambas reivindicaciones de método fueron eliminadas de la solicitud madre. Por lo tanto, esta objeción se torna irrelevante y queda superada.

3.4 Reivindicación 47

El Examinador argumenta que la reivindicación 47 se debe “reemplazar por una reivindicación dependiente donde sólo se reclame los nanomoles de ARNbc aplicados a la planta” porque “corresponde a una modalidad específica del método reclamado en las reivindicaciones 1 – 17”. Las reivindicaciones de método 1-17 y 47 fueron eliminadas de la solicitud madre y por lo tanto la objeción se torna irrelevante y queda superada.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Examen de patentabilidad

Para la evaluación de este requerimiento el examinador citó los siguientes documentos de arte previo **D2**: Wang et al. 2007, *“Foliar uptake of pesticides-present status and future challenge”* y **D5**: US 6506559.

4.1 Nivel inventivo

El Examinador argumentó que las reivindicaciones de la presente solicitud carecen supuestamente de actividad inventiva con respecto a las dos referencias citadas.

El Solicitante respetuosamente disiente por al menos las siguientes razones.

A. Con base en las enseñanzas del documento D5, una persona versada en la materia no hubiese tenido ninguna expectativa de que un polinucleótido no transcribible aplicado sobre la superficie externa de una planta pueda permear dentro de las células de la planta para silenciar un gen endógeno de la planta.

El Examinador considera al documento D5 como el arte previo más cercano a las soluciones técnicas reivindicadas. El Examinador establece que el “problema técnico” de la invención sería “la necesidad de proporcionar un método de transferencia de ARNbc al interior de una planta y regular la expresión de un gen objetivo, alternativo al ya existente”. El Solicitante respetuosamente disiente.

Las reivindicaciones se modificaron de manera de mencionar que el tensioactivo de organosilicona facilita la transferencia del ARNbc no transcribible desde la superficie exterior de la planta hacia el interior de las células de la planta.

El Examinador proporciona una tabla que compara las “características técnicas esenciales” de la reivindicación 19 con las de las dos referencias citadas. El Examinador parece haber seleccionado pedazos de divulgación de diferentes partes del documento D5. Por ejemplo, el Examinador argumenta que el documento D5 enseña “Una formulación pesticida líquida para aplicación tópica en una planta (Col. 13 ln. 54 - Col. 14 ln. 39)” que comprende “Tensioactivo o surfactante (Col. 13 ln. 54 - Col. 14 ln. 39)” y “Al menos un ARNbc de al menos 25 nucleótidos contiguos de un endógeno o un ARN transcrito de una planta (Col. 8 ln. 1 – 6)”. Sin embargo, el “tensioactivo” o “surfactante” mencionado en el documento D5 son simplemente “aditivos químicos” usados en una formulación. No hay ninguna indicación o sugerencia que los tensioactivos divulgados en dicho documento puedan facilitar la transferencia de un ARNbc desde la superficie exterior de una planta en crecimiento hacia el interior de las células de la planta. Por lo tanto, una persona versada en la materia no hubiera estado motivada por el documento D5 para llegar a las composiciones reivindicadas en la presente solicitud.

Las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud se refieren a composiciones para la transferencia de un ARNbc no transcribible desde la superficie de una planta en crecimiento hacia dentro de las células de la planta para suprimir la expresión de un gen objetivo endógeno en la planta. Por lo tanto, el problema técnico podría describirse más adecuadamente como “la necesidad de proporcionar una composición para la transferencia de un ARNbc desde la superficie de una planta en crecimiento hacia el interior de las células de la planta y la regulación de la expresión de un gen objetivo endógeno en la planta.”

Cualquiera sea la divulgación del documento D5, la misma no enseña una composición para la transferencia de un ARNbc desde la superficie de una planta en crecimiento hacia dentro de las células de la planta para regular la expresión de un gen blanco endógeno en la planta.

Al construir la objeción por una supuesta falta de actividad inventiva, el Examinador parece haber seleccionado partes de la divulgación de diferentes fragmentos del documento D5 sin considerar el contexto de la divulgación específica.

C. elegans es el único “organismo” usado en los Ejemplos del documento D5, los cuales describen el baño de larvas de *C. elegans* en una solución que contiene ARNbc. Aunque el documento D5 menciona en otras partes de la descripción que la célula con el gen objetivo puede ser de cualquier organismo, incluyendo plantas, una persona versada en la materia no esperaría que un ARNbc pueda ser introducido dentro de una planta en crecimiento mediante un baño, al menos debido a la barrera de cutícula cerosa que recubre la superficie externa de una planta. Además, una persona versada en la materia luego de leer el párrafo citado anteriormente del documento D5 entendería que cuando el ARNbc es pulverizado sobre una planta, tiene como objetivo un patógeno de la planta, pero no un gen endógeno de la planta. Por lo tanto, contrario a lo argumentado por el Examinador, el documento D5 no enseña ni

sugiere que se pueda regular la expresión de “un gen blanco de la planta” bañando a una planta (o pulverizándolo sobre una planta) con una solución que contiene el ARNbc.

De manera similar, el Examinador alega que el documento D5 “*también divulga que el ARNbc puede ser usado como pesticida, solo o en combinación con otros componentes como vehículos (surfactantes) que promuevan la introducción de los ARNbc, el cual puede ser aplicado a la planta por aspersión, espolvoreo, dispersión o vertido, remojo, pulverización, atomización y revestimiento. Así mismo, divulga que el área de cultivo o la planta puede ser tratada simultáneamente o separadamente con otros pesticidas*” (Col. 13 ln. 54 - Col. 14 ln. 39, énfasis agregado).

Nuevamente, esta divulgación está relacionada con el uso del ARNbc como un pesticida que tiene como objetivo a genes del patógeno, pero no a un gen endógeno de la planta.

Una persona normalmente versada en la materia entendería que para trabajar como un pesticida o contra un patógeno de la planta, el ARNbc aplicado en la superficie de la planta no necesita entrar en la célula de la planta. De hecho, en ninguna parte del documento D5 se enseña o sugiere que un ARNbc aplicado sobre la superficie de una planta entre al interior de las células de la planta, mucho menos enseña o sugiere un tensioactivo o surfactante que pueda facilitar o habilitar dicha transferencia de un ARNbc a través de las múltiples barreras (por ejemplo, la barrera de cutícula cerosa y la pared celular vegetal).

Por al menos las razones anteriores, y con base en las enseñanzas del documento D5, una persona versada en la materia no estaría motivada a llegar a las soluciones técnicas para la transferencia de un ARNbc desde la superficie externa de una planta en crecimiento hacia el interior de las células de la planta para tener como objetivo a un gen endógeno de la planta.

B. El documento D2 de hecho enseña a alejarse de las soluciones técnicas reivindicadas

El Examinador argumenta que la diferencia entre las soluciones técnicas reivindicadas y el documento D5 es que este último no se refiere específicamente al uso de un tensioactivo de organosilicona. Para subsanar la deficiencia, el Examinador argumenta que:

...el empleo del tensioactivo de organosilicona conocido comercialmente como Silwet L-77 para facilitar la transferencia de pesticidas ya había sido divulgada con anterioridad” [en el documento D2] “el cual divulga que los tensioactivos de organosilicona, los cuales pueden reducir la tensión superficial de las soluciones acuosas hasta un mínimo de 22 mn/m, facilitan la infiltración directa de soluciones pesticidas a través de los estomas de la planta...” (énfasis agregado).

El Solicitante respetuosamente disiente. El documento D2 no supera la deficiencia del documento D5. De hecho, el documento D2 enseña específicamente a alejarse de la transferencia de un polinucleótido desde la superficie de una planta hacia el interior de las células de la planta.

En primer lugar, el documento D2 solo enseña la absorción foliar de **pesticidas químicos pequeños**, los cuales son mucho menores que un polinucleótido de ARNbc que tiene una longitud de al menos 18 pares de bases (el peso molecular promedio de un nucleótido es aproximadamente 500). Una persona versada en la materia no hubiera esperado que un método de transferencia para una molécula química pequeña funcionaría para un polinucleótido. Aún más, tal como lo reconoció el Examinador, el documento D2 solamente enseña que el tensioactivo de organosilicona facilita la

infiltración directa de soluciones pesticidas a través de los estomas de la planta. Además, el documento D2 enseña a alejarse de la absorción foliar de un pesticida químico que es mayor que 1 kDa, mucho menos de una biomolécula más grande tal como un polinucleótido de ARNbc:

La absorción foliar de pesticidas es un proceso de difusión a través de la cera epicuticular, la cutícula y la membrana plasmática de las células epidérmicas. La tasa de difusión de compuestos lipofílicos e hidrofílicos a través de las cutículas de hoja aisladas se correlacionó negativamente con su peso molecular (MW) o tamaño molecular. Una tendencia similar se observó de alguna manera para la absorción de químicos en hojas de plantas.... Yu et al. reportaron que el Rojo Congo (MW: 697) no demostró ninguna absorción en hojas de pepino o arroz, aún en la presencia de varios tensioactivos. Además, los plasmodesmos de las plantas pueden solamente permitir la circulación libre de moléculas menores que 1 kDa. Por lo tanto no es una coincidencia que la mayor parte de los herbicidas de aplicación foliar tengan un peso molecular de entre 100 y 200, ya que moléculas fuera de ese rango serían eliminadas en la etapa de selección si no pueden entrar a las hojas de la planta o moverse entre las células.

Ver el documento D2 en la página 2, columna izquierda, bajo el subtítulo "2.1. "Molecular weight". Énfasis agregado.

Luego de leer el documento D2, una persona versada en la materia no estaría motivada a usar uno cualquiera de los métodos descritos en dicho documento para la transferencia de un polinucleótido desde la superficie externa de una planta al interior de las células de la planta.

Por al menos estas razones, aún en vista de las enseñanzas combinadas de los documentos D5 y D2, una persona versada en la materia no hubiese estado motivada a llegar a las soluciones técnicas reivindicadas en la presente solicitud y no hubiese tenido ninguna expectativa de éxito.

4.2. Concesión de reivindicaciones de las solicitudes correspondientes en los Estados Unidos, China y Australia

Respetuosamente, se llama la atención del examinador en que se concedieron reivindicaciones con un alcance mucho mayor que el de las reivindicaciones modificadas en las Solicitudes correspondientes en los Estados Unidos, China y Australia, como se describe a continuación:

- **Patente U.S. 9,121,022:** 30 reivindicaciones, siendo la reivindicación 1 la reivindicación independiente.
- **Patente China No. ZL201180012795.2:** 17 reivindicaciones totales, siendo las reivindicaciones independientes las reivindicaciones 1, 4-12, 14, y 15.
- **Patente Australiana No. 2011224570:** 15 reivindicaciones totales, siendo las reivindicaciones independientes las reivindicaciones 1-9 y 11-13.

Las oficinas de patentes de las tres jurisdicciones antes mencionadas requieren la realización de un examen de fondo de las solicitudes de patente correspondientes. La solicitud estadounidense tuvo tres rondas de exámenes de fondo antes de ser concedida. Las objeciones superadas incluyeron objeciones de actividad inventiva con respecto a un número de referencias.

La Solicitud China también paso por tres rondas de exámenes de fondo antes de ser concedida. Las objeciones que fueron superadas incluyeron cuestiones de sustento y de novedad/actividad inventiva.

La Solicitud australiana paso por dos rondas de exámenes de fondo antes de ser concedida. Las objeciones superadas incluyeron cuestiones de novedad/actividad inventiva.

Los Examinadores estadounidenses, chinos y australianos consideraron que la divulgación de la descripción es adecuada en cuanto al alcance de las reivindicaciones concedidas en cada solicitud, las cuales como se mencionó anteriormente, son mucho más amplias que las reivindicaciones modificadas de presente solicitud. Ningún examinador solicitó que los métodos o composiciones fuesen limitados a alguna secuencia de ARNbc específica o a secuencias de genes objetivos específicas descritos como ejemplos representativos en la descripción. Como se discutió anteriormente, la invención reivindicada contribuye significativamente al estado del arte porque ninguna de las referencias enseña o sugiere la transferencia directa de un polinucleótido de ARNbc desde la superficie de una planta en crecimiento hacia el interior de las células de la planta para regular la expresión de un gen endógeno de la planta. La invención reivindicada puede usarse con cualquier polinucleótido ARNbc que comprenda una secuencia que es idéntica o complementaria a 18 o más nucleótidos contiguos de cualquier gen endógeno de la planta. El alcance de las reivindicaciones ya es más acotado que lo que sustenta la memoria descriptiva ya que las secuencias de los genes objetivos se mencionan en las reivindicaciones. Una mención adicional de las secuencias específicas de los ARNbc no debería ser requerida.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de patentabilidad de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y tres (33) reivindicaciones.
- Anexo 1: datos adicionales usando lípidos catiónicos como agentes de transferencia

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P2584
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO