

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0004215

Asunto: Solicitud de patente para: “*REDUCCIÓN DE LA CONVERSIÓN DE NICOTINA A NORNICOTINA EN PLANTAS*”.

Solicitante: PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.

Fecha de solicitud: 17 de Noviembre de 2016

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **13741**, notificado por fijación en lista el 29 de Noviembre de 2016, para el cual solicité prorroga el 24 de enero de 2017.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **16** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.** Se ha modificado la reivindicación 1 de manera que se ha incluido que las células modificadas comprenden una o más mutaciones que reducen la expresión o la actividad de nicotina N-desmetilasa.
- 2.** Se han eliminado las reivindicaciones 2, 18 a 20 de manera que el nuevo pliego reivindicatorio no hace referencia a materia excluida de patentabilidad.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Se han modificado las reivindicaciones 12 y 16, de manera que se han eliminado los pasos de “opcionalmente curar el material vegetal de tabaco” y “opcionalmente cosechar el material vegetal de ahí” con el fin de darle mayor claridad al pliego reivindicatorio.

4. Se han eliminado las expresiones “opcionalmente” y “esencialmente” del nuevo pliego reivindicatorio.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 1 a 11 por constituir materia que no se considera una invención, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido modificadas, de manera que comprenden una o más mutaciones que reducen la expresión o la actividad de nicotina N-desmetilasa. Dicha modificación se encuentra soportada en el hecho de que las plantas y las células de plantas que fueron modificadas se encuentran divulgadas en los ejemplos.

2. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 12 por falta de sustento, se desea poner de presente que dicha reivindicación sí se encuentra soportada en la descripción dado que incluso si el "núcleo" de la solicitud está dirigido a plantas y modificaciones de las mismas, como se indica en la acción oficial, se describen productos de tabaco como una realización de la invención. El soporte se puede encontrar explícitamente en los párrafos 1 y 2 de la página 75 de la solicitud internacional. El material vegetal mutante contenido en los productos de tabaco reivindicados se demuestra con datos en los ejemplos de las páginas 75-78 de la solicitud internacional. De

esta manera, considerando que sí existe soporte para dicha reivindicación, esta objeción se debe tener por superada.

3. Con respecto a las reivindicaciones 13 y 17 por contener las expresiones “esencialmente” y “opcionalmente”, se desea poner de presente que dichas expresiones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, de manera que esta objeción se debe tener por superada.

**III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON EXCEPCIONES A LA
PATENTABILIDAD**

Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 18 a 20 por incluir materia excluida de patentabilidad, cabe resaltar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio por lo que dicha objeción se debe tener por superada.

**IV. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON MATERIA QUE NO ES UNA
INVENCION**

Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 1 a 11 dado que no se considera una invención, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido modificadas, de manera que comprenden una o más mutaciones que reducen la expresión o la actividad de nicotina N-desmetilasa. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción se debe tener por superada.

**V. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE
REIVINDICACIONES**

Presento junto con este escrito el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de **06** reivindicaciones adicionales.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de

las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones;
2. Comprobante de pago de tasa por reivindicaciones 06 adicionales;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

COLO-12770-0841-0111-2
DPG\DPG\ID-294984\WPC12770
No. M-2017-294984\DPG

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica que comprende:

- (i) un polinucleótido que comprende, que consiste o que consiste esencialmente en una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2;
- (ii) un polipéptido codificado por el polinucleótido que se expone en (i);
- (iii) un polipéptido que comprende, que consiste o que consiste esencialmente en una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa y que tiene al menos 96 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:3; o
- (iv) un constructo, vector o vector de expresión que comprende el polinucleótido aislado que se expone en (i),

en donde dicha célula vegetal de tabaco ha sido modificada para comprender una o más mutaciones que reducen la expresión o actividad de dicha nicotina N-desmetilasa.

2. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E4, preferentemente, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 se selecciona del grupo que consiste en las secs. con núms. de ident.: 12 a 16 o una combinación de dos o más de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 y se produce en una posición seleccionada del grupo que consiste en los residuos de aminoácidos 329, 364, 376, 382, y 458 de la sec. con núm. de ident.: 5 o una combinación de dos o más de estos, preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) una sustitución del codón de parada por el residuo de triptófano en la posición 329 de la sec. con núm. de ident.: 5; b) una sustitución de asparagina por el residuo de lisina en la posición 364 de la sec. con núm. de ident.: 5; c) una sustitución de metionina por

el residuo de valina en la posición 376 de la sec. con núm. de ident.: 5; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 382 de la sec. con núm. de ident.: 5; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 458 de la sec. con núm. de ident.: 5; y e) cualquier combinación de dos o más de estas.

3. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E5, preferentemente, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 se selecciona de la sec. con núm. de ident.: 24 o 25 o una combinación de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 y se produce en los residuos de aminoácidos 422 o 449 de la sec. con núm. de ident.: 17 o una combinación de estos, preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) un codón de parada sustituido por el residuo de triptófano en la posición 422 de la sec. con núm. de ident.: 17; b) una leucina sustituida por el residuo de prolina en la posición 449 de la sec. con núm. de ident.: 17; y c) una combinación de estas.

4. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E10, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o la función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E10, preferentemente, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 se selecciona del grupo que consiste en las secs. con núms. de ident.: 32 a 35 o una combinación de dos o más de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 y se produce en una posición seleccionada del grupo que consiste en los residuos de aminoácidos 79, 107, 382, 419 de la sec. con núm. de ident.: 26 o una combinación de dos o más de estos,

preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) una sustitución de serina por el residuo de glicina en la posición 79 de la sec. con núm. de ident.: 26; b) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 107 de la sec. con núm. de ident.: 26; c) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 382 de la sec. con núm. de ident.: 26; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 419 de la sec. con núm. de ident.: 26; y e) cualquier combinación de estas.

5. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además

(i) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E4, preferentemente, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 se selecciona del grupo que consiste en las secs. con núms. de ident.: 12 a 16 o una combinación de dos o más de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 y se produce en una posición seleccionada del grupo que consiste en los residuos de aminoácidos 329, 364, 376, 382, y 458 de la sec. con núm. de ident.: 5 o una combinación de dos o más de estos, preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) una sustitución del codón de parada por el residuo de triptófano en la posición 329 de la sec. con núm. de ident.: 5; b) una sustitución de asparagina por el residuo de lisina en la posición 364 de la sec. con núm. de ident.: 5; c) una sustitución de metionina por el residuo de valina en la posición 376 de la sec. con núm. de ident.: 5; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 382 de la sec. con núm. de ident.: 5; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 458 de la sec. con núm. de ident.: 5; y e) cualquier combinación de dos o más de estas; y

(ii) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E5, preferentemente, en

donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 se selecciona de la sec. con núm. de ident.: 24 o 25 o una combinación de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 y se produce en los residuos de aminoácidos 422 o 449 de la sec. con núm. de ident.: 17 o una combinación de estos, preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) un codón de parada sustituido por el residuo de triptófano en la posición 422 de la sec. con núm. de ident.: 17; b) una leucina sustituida por el residuo de prolina en la posición 449 de la sec. con núm. de ident.: 17; y c) una combinación de estas; y

(iii) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E10, en donde dicha mutación da como resultado una reducción de la expresión o función de dicha nicotina desmetilasa CYP82E10, preferentemente, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 se selecciona del grupo que consiste en las secs. con núms. de ident.: 32 a 35 o una combinación de dos o más de estas, preferentemente, en donde dicha mutación da como resultado una modificación de dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 y se produce en una posición seleccionada del grupo que consiste en los residuos de aminoácidos 79, 107, 382, 419 de la sec. con núm. de ident.: 26 o una combinación de dos o más de estos, preferentemente, en donde dicha mutación se selecciona del grupo que consiste en: a) una sustitución de serina por el residuo de glicina en la posición 79 de la sec. con núm. de ident.: 26; b) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 107 de la sec. con núm. de ident.: 26; c) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 382 de la sec. con núm. de ident.: 26; d) una sustitución de serina por el residuo de prolina en la posición 419 de la sec. con núm. de ident.: 26; y e) cualquier combinación de estas.

6. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además:

(i) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5 y una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina

desmetilasa CYP82E10, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 13 (W329Stop), dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 24 (W422Stop), y dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 33 (G79S); o

(ii) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5 y una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E10, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 13 (W329Stop), dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 24 (W422Stop), y dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 34 (P107S); o

(iii) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5 y una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E10, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 13 (W329Stop), dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 24 (W422Stop), y dichas nicotina desmetilasas CYP82E10 comprenden la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 35 (P382S).

(iv) una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E4, una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E5 y una o más mutaciones en un gen que codifica una nicotina desmetilasa CYP82E10, en donde dicha nicotina desmetilasa CYP82E4 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 13 (W329Stop), dicha nicotina desmetilasa CYP82E5 comprende la secuencia que se

expone en la sec. con núm. de ident.: 24 (W422Stop), y dicha nicotina desmetilasa CYP82E10 comprende la secuencia que se expone en la sec. con núm. de ident.: 32 (P419S).

7. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha(s) mutación(es) es una mutación heterocigota u homocigota.

8. La célula vegetal de tabaco mutante, de origen no natural o transgénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha célula vegetal tiene una conversión de nicotina a nornicotina menor del 1 %.

9. Una planta mutante, de origen no natural o transgénica o un componente o parte de esta que comprende la célula vegetal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Material vegetal que incluye biomasa, semilla, tallo, flores u hojas a partir de la planta de conformidad con la reivindicación 9.

11. Un producto de tabaco que comprende la célula vegetal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, al menos una parte de la planta de conformidad con la reivindicación 9 o el material vegetal de conformidad con la reivindicación 10.

12. Un método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, dicho método comprende las etapas de:

a) proporcionar una planta que comprende (i) un polinucleótido que comprende, o que consiste en una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2;

b) insertar una o más mutaciones en dicho polinucleótido de dicha planta de tabaco para crear una planta de tabaco mutante; y

c) medir el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante, en donde una disminución en el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante en comparación con una planta de tabaco control es indicativo de que los niveles de nornicotina y/o NNN en dicha planta de tabaco mutante se han reducido.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, en donde la planta de tabaco en la etapa (b) es una planta de tabaco mutante, preferentemente, en donde dicha planta de tabaco mutante comprende una o más mutaciones en uno o más genes de nicotina N-desmetilasas adicionales.
14. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde dicha planta de tabaco mutante tiene una o más mutaciones adicionales en los genes que consisten en el grupo de CYP82E4, CYP82E5 o CYP82E10 o una combinación de dos o más de estos.
15. Un método para identificar una o más mutaciones en una planta de tabaco que se correlaciona con niveles bajos de nor nicotina y/o NNN en la planta de tabaco, el material vegetal de tabaco o en el humo del tabaco derivado de dicha planta o material vegetal, dicho método comprende las etapas de:
- (a) identificar una planta de tabaco con niveles bajos de nor nicotina y/o NNN en comparación con una planta de tabaco control;
 - (b) proporcionar una muestra de ácido nucleico a partir de la planta de tabaco identificada en la etapa (a);
 - (c) analizar la muestra de ácido nucleico de la etapa (b) para determinar la presencia de una o más mutaciones en la secuencia de sec. con núm. de ident.: 1 que no están presentes en la planta control;
 - (d) opcionalmente comparar la una o más mutaciones identificadas en la etapa (c) con mutaciones conocidas que reducen los niveles de nor nicotina y/o NNN en una planta de tabaco; y
 - (e) identificar las una o más mutaciones que se correlacionan con niveles bajos de nor nicotina y/o NNN.
16. Un método para producir material vegetal curado, preferentemente hojas curadas, o flores con niveles reducidos de nor nicotina en ellos en comparación con un material vegetal control o niveles reducidos de al menos NNN en ellos en comparación con un material vegetal control o una combinación de estos; el método comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una planta de conformidad con la reivindicación 9 o el material vegetal de conformidad con la reivindicación 10; y
- (b) curar el material vegetal durante un período de tiempo de manera que los niveles de al menos nor nicotina o NNN sean menores que en un material vegetal curado control.

DPG\DPG\ID-487126\WPC12770