

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. **16005042**
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:
**“EVENTO TRANSGÉNICO DE SOJA MON87751 Y MÉTODOS PARA SU
DETECCIÓN”**
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. **13265** notificado el **14 de septiembre de 2017**, y para el cual solicité prórroga oportunamente el **23 de noviembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a la solicitud

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 25 reivindicaciones y un nuevo título para la solicitud, los cuales han sido modificados de la siguiente manera:

- Se modificó el preámbulo de la reivindicación 1 con el propósito de especificar que la materia inventiva reclamada corresponde a *“una molécula de ADN recombinante detectable en una muestra que contiene ADN de soja que es diagnóstico para ADN del evento de soja MON87751”*.
- Se modificó la reivindicación 3 con el propósito de definir las secuencias que caracterizan a la molécula de ADN reclamada.
- En la reivindicación 2 se especifica que el evento de soja MON87751 ha sido depositado con N.º de acceso de ATCC PTA-120166, según lo definido en la descripción de la solicitud (párrafo 0102).
- Se modificó el título de la solicitud como se muestra a continuación:

**“EVENTO TRANSGÉNICO DE SOJA MON87751 Y MÉTODOS PARA SU
DETECCIÓN”**

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio y el nuevo título 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. Patentabilidad de la materia inventiva

- El examinador objeto que:

“El objeto de la reivindicaciones 2, 8 a 11, 15, 16, 17, 18, 20, 21 y 22 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que se refiere a: “Una planta de soja”, “una semilla de soja”, “un material de planta”, “un microorganismo que (...) es una célula de planta” o “un producto básico de soja (...) que consiste de semillas de soja enteras (...)”, los cuales se refieren a plantas o partes de las mismas que se consideran objetos exceptuados de patentabilidad de acuerdo con el Art. citado.

El objeto de la reivindicaciones 12 y 13 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que se refiere a un método cuyo único paso se refiere a: “proporcionar en la dieta de una plaga de lepidóptero de la soja una cantidad eficaz como insecticida de células o tejido de la planta de soja (...)” el cual claramente comprende un proceso esencialmente biológico natural como lo es la alimentación de los lepidópteros de dicha planta de soja modificada genéticamente, por lo anterior dicha reivindicación se considera un objeto exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el Art. citado.”

En este sentido se hace notar que dichas plantas o parte de las mismas no corresponden a material existente en la naturaleza, ya que las mismas son plantas transgénicas. Las células que las conforman han sido transformadas por la mano del hombre, que a través de técnicas de biología molecular ha logrado insertar el evento deseado para así obtener una planta transgénica.

3. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

- El examinador objeta que:

“Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras ya que se refieren a una molécula de ADN recombinante de soja caracterizada por que se selecciona de un grupo de secuencias y por la siguientes expresiones: “caracterizada por que la presencia de dicha molécula de ADN es un diagnóstico para el ADN del evento de soja MON87751 en dicha muestra”, “caracterizada por que dicha molécula de ADN recombinante se deriva del evento (...)” o “que se hibrida específicamente en condiciones rigurosas”, que se consideran resultados a alcanzar y no definen a dicha molécula, puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere referir solamente las características técnicas estructurales que definan la molécula de ADN reivindicada.”

Al respecto, se hace notar que la expresión “caracterizada por que la presencia de dicha molécula de ADN es un diagnóstico para el ADN del evento de soja MON87751 en dicha muestra” no se presenta en el nuevo pliego reivindicatorio. Dicha característica fue incluida en el preámbulo de la reivindicación para hacer claridad en el objeto de la invención.

Con respecto a la expresión “caracterizada porque dicha molécula de ADN recombinante se deriva del evento (...)”, se hace notar que dicha expresión no corresponde a un resultado a alcanzar puesto que no está definiendo el problema técnico a resolver sino que está definiendo una característica técnica esencial de una modalidad de invención definida en la reivindicación, en donde la molécula de ADN recombinante se obtiene “del evento de soja MON87751, una muestra que representa una semilla que comprende el evento de soja MON87751 que se ha depositado con el N.º de acceso de ATCC PTA-120166”. Dado que el evento de soja MON87751 de la reivindicación 1 se encuentra definido en términos de sus secuencias de nucleótidos específicas, no es posible afirmar que la expresión “caracterizada porque dicha molécula de ADN recombinante se deriva del evento (...)” incluiría cualquier alternativa presente o

futura que llegue a dicho fin, puesto que únicamente incluye a la molécula de ADN recombinante que tiene las secuencias definidas en la reivindicación 1 y además se deriva de una muestra de una semilla que comprende el evento de soja MON87751 que se ha depositado con el No. de acceso de ATCC PTA-120166.

Con respecto a la expresión “que se hibrida específicamente en condiciones rigurosas”, se hace notar que dicha expresión no corresponde a un resultado a alcanzar puesto que las condiciones técnicas para hibridar rigurosamente dos moléculas de ADN son ampliamente conocidas en el estado de la técnica y pueden ser establecidas de manera rutinaria por la persona del oficio normalmente versada en la materia basándose en las características esenciales del segmento de ADN diagnóstico, tales como su secuencia de nucleótido y su longitud, tales como definir la temperatura de a la cual hibrida un cebador en una plantilla de ADN basándose en el número de puentes de hidrogeno que se forman en la doble hebra.

- El examinador objeta que:

“La reivindicación 5 no es clara ya que se encabeza como: “un par de moléculas de ADN” las cuales se caracterizan por la expresión: “que funcionan como cebadores de ADN cuando se utilizan juntas (...) para producir un amplicón de diagnóstico” e incluyen las secuencias del amplicón resultante, sin mencionar en ningún momento las características técnicas estructurales de los cebadores como lo son sus secuencias de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que una molécula de ADN debe caracterizarse por sus secuencias de bases (SEQ ID NO) las cuales deben encontrarse adjuntas en un listado anexo a la descripción y deben referirse en las reivindicaciones que las refieran.”

Al respecto se desea recalcar que el diseño de cebadores está dentro del conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en la materia y, por lo tanto, una persona con dichas características entenderá completamente cómo diseñar y sintetizar cebadores que se encuentren dentro del alcance de la reivindicación 5, por lo que no se hace necesario una definición específica para dichas secuencias.

Es necesario tener en cuenta que al momento de la presentación de la solicitud era bien conocido cómo diseñar cebadores basándose en una secuencia de interés conocida y las secuencias del amplicón deseadas, tal como se reclama actualmente en la reivindicación 5. Por lo tanto, el alcance de la reivindicación 5 es claro e inequívoco para una persona del oficio normalmente versada en la materia.

- El examinador objeta que:

“Las reivindicaciones 6, 7, 14 y 22 no son claras ya que se refieren a un método, el cual no incluye las condiciones específicas en que debieran llevarse a cabo sus pasos esenciales, ya que se caracteriza mediante expresiones como “condiciones rigurosas de hibridación”, “detectar la hibridación de dicha sonda de ADN”, “poner en contacto dicha muestra con el par de moléculas de ADN” “realizar una reacción de amplificación”, “detectar la presencia de” o “seleccionar dicha progenie” que se consideran generales, ya que no refieren parámetros como temperaturas, condiciones de reacción, amortiguadores y la estructura de las moléculas empleadas. Se recuerda al solicitante que un método debe incluir condiciones precisas que permitan a una persona del campo técnico la reproducción fiel del mismo y que contribuyan a distinguirlo de cualquier otro divulgado en el estado de la técnica.”

Al respecto se desea recalcar que los métodos reclamados en las reivindicaciones poseen información suficiente para que una persona del oficio normalmente versada en la materia logre llevarlos a cabo, más aún si se tiene en cuenta que la característica esencial para cada uno de los métodos citados es la presencia del evento MON87751 o las secuencias asociadas con el mismo.

Como se mencionó anteriormente en este memorial, el diseño de cebadores y sondas, así como su aplicación en métodos de detección como los reivindicados, hacen parte del trabajo rutinario de la persona del oficio normalmente versada en la materia. Además, la descripción de la solicitud proporciona una divulgación más que suficiente con respecto a los métodos citados, describiendo de forma clara y concisa los métodos reivindicados.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es posible determinar que el actual 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 del arte previo:

D1: Publicación US20090130071, titulada: *"Soybean Plant and Seed Corresponding to Transgenic Event MON87701 and Methods for Detection Thereof"* del 21 de mayo de 2009.

D2: Publicación WO2007140256, titulada: *"Corn plant and seed corresponding to transgenic event mon89034 and methods for detection and use thereof"* del 6 de diciembre de 2007.

4.1 Nivel inventivo de la solicitud

El examinador afirma que el documento **D1** describe moléculas de ADN de soja diagnósticas para el evento MON87701 y que el documento **D2** divulga un amplicón diagnóstico para el evento transgénico de maíz MON89034 que codifica para las proteínas Cry2Ab y Cry1A.105. El examinador además afirma que una persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las secuencias de Cry1A.105 y/o Cry2Ab del evento de maíz del documento **D2** en un evento transgénico relacionado con la inserción de las toxinas insecticidas (cry) en las plantas de soja, tales como el evento MON87701 del documento **D1**, y que al usar esta estrategia llegaría de manera obvia al evento divulgado en la presente solicitud, por lo cual considera que la presente carece de nivel inventivo a la luz de los documentos **D1** y **D2**.

Al respecto se desea resaltar que ninguno de los documentos citados por el examinador enseña o sugiere el evento MON87751 o las secuencias asociadas con dicho evento divulgadas en la presente solicitud. En particular, aunque tanto el evento MON89034 del documento **D2** como el evento MON87751 de presente solicitud expresan las secuencias Cry1A.105 y Cry2Ab2, los respectivos casetes de expresión en cada uno de los eventos divulgados y reivindicados son distintos ya que cada uno comprende diferentes promotores, líderes, péptidos de direccionamiento de cloroplastos (CTP), intrones y elementos de terminación.

En particular, como se describe en el párrafo [0107] de la presente solicitud, el evento MON87751 comprende:

- (1) un promotor, un líder y un primer intrón derivado del gen Actina 2 de *Arabidopsis thaliana*; una secuencia codificante quimérica compuesta por la de la secuencia codificante de CTP N-terminal del gen EPSPS de *Arabidopsis* fusionado a la secuencia codificante de Cry2Ab (CTP2-Cry2Ab); y un elemento de terminación de la transcripción 3' y poliadenilación (3' UTR) derivado de un gen de la proteína similar a metalotioneína de *Oryza sativa*; y
- (2) un promotor y un líder derivado del gen de la subunidad pequeña 1A de la ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa de *Arabidopsis*; una secuencia codificante quimérica compuesta por la secuencia codificante de CTP derivada del gen de la proteína de

la subunidad pequeña 1A de ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa de *Arabidopsis* (CTP1) fusionada a la secuencia codificante de Cry1A.105; y un 3' UTR derivado del gen del transportador de fosfato 1 de *Medicago truncatula*.

Por el contrario, el evento divulgado en **D2** difiere del presente evento MON87751, por ejemplo en que éste contiene diferentes elementos reguladores y de expresión genética, que incluyen diferentes promotores, diferentes secuencias líder que no se encuentran traducidas, diferentes intrones y diferentes elementos de terminación.

Esta diferencia molecular se enfatiza adicionalmente por las secuencias asociadas con el evento MON87751 descrito por primera vez en la presente solicitud siendo las mismas novedosas y únicas. En particular, como se define en la descripción de las secuencias y como se muestra en la Figura 1, la presente solicitud divulga secuencias asociadas al y específicas para el evento MON87751.

Por ejemplo, la solicitud describe las secuencias de unión (SEQ ID NOs: 1-8), la secuencia que comprende la inserción de longitud completa SEQ ID NO: 9 y la secuencia compuesta que comprende el ADN genómico flanqueante 5', el ADN genómico insertado y el ADN genómico flanqueante 3' de SEQ ID NO: 10. Estas secuencias caracterizan completamente el nuevo evento MON87751 ya que proporcionan la secuencia del transgén insertado y el ADN genómico flanqueante, definiendo de ese modo la ubicación particular de inserción del transgén para el evento MON87751.

En contraste, los documentos del arte previo citados por el examinador no describen ninguna de estas secuencias y, por lo tanto, de ninguna manera enseñan o sugieren el evento MON87751 reclamado por la presente solicitud, ni mucho menos la nueva inserción transgénica o la ubicación del inserto en el genoma de la soja.

En vista de las distinciones moleculares y las secuencias novedosas e inventivas asociadas y específicas para el evento MON87751 divulgadas por la presente solicitud, no sería posible de para la persona del oficio normalmente versada en la materia simplemente incluir las secuencias Cry1A.105 y Cry2Ab del evento MON89034 en el evento de soja MON87701 para llegar al evento MON87751 reclamado por la presente solicitud. Por lo tanto, de ninguna manera puede afirmarse que sería rutinario u obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia llegar a la invención que se reivindica en el actual pliego reivindicatorio de la presente solicitud basándose en las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, ya sea considerándolas de manera independiente o en combinación.

Adicionalmente, el evento MON87751 posee propiedades superiores que no habrían sido obvias para la persona del oficio normalmente versada en la materia a la luz de los documentos **D1** o **D2**. En particular, se hace notar que la descripción de la presente solicitud divulga efectos técnicos distintivos específicos del evento MON87751.

Por ejemplo, en los ejemplos de la solicitud se describe como se seleccionó el evento MON87751 después de un extenso análisis molecular y de extensas pruebas de campo. Como se describe en el Ejemplo 2 y se muestra en la correspondiente Tabla 3, los ensayos agronómicos de campo mostraron que el evento MON87751 tuvo aumentos estadísticamente significativos en el rendimiento de las plantas expresado en bushels por acre (bu/acre) en comparación con el control, así como con los otros eventos que contenían el mismo constructo. Este rendimiento incrementado también se describe en el Ejemplo 4 y en la correspondiente Tabla 9.

De forma similar, tal como se divulga en el Ejemplo 3 y se muestra en las correspondientes Tablas 4 y 5, las plantas que contenían el evento MON87751 no mostraron daños tras ser infestadas con insectos en estudios de invernadero (Screen House), lo cual fue significativo cuando se comparó con los controles negativos. Adicionalmente, como se muestra en las Tablas 6 a 8, en los estudios de invernadero el evento MON87751 exhibió significativamente menos defoliación en comparación con los controles. Como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra en las correspondientes Tablas 9 a 17, en los estudios de campo el evento MON87751 continuó demostrando una resistencia a las plagas con menos larvas presentes en cada dosel del evento MON87751 y no se observó defoliación.

En resumen, el evento MON87751 resulta en una incidencia significativamente menor de plagas para las cuatro especies de plagas estudiadas y un porcentaje de defoliación significativamente menor en comparación con los controles que no contenían el evento MON87751. Después de este extenso análisis, los inventores de la presente solicitud seleccionaron el evento MON87751 basándose de la combinación beneficiosa de las pruebas moleculares, los resultados de los ensayos y su rendimiento superior en pruebas de campo, los cuales mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el evento MON87751 y los controles. Por lo tanto, es evidente que la descripción de la presente solicitud proporciona a la persona del oficio normalmente versada en la materia una descripción detallada más que adecuada del efecto técnico beneficioso y distintivo del evento MON87751.

Por otro lado se hace notar que mientras que otros eventos creados usando la misma construcción del evento MON87751 exhibieron características moleculares menos deseables, tales como su inserción en regiones desfavorables o la eliminación del sitio de inserción, el evento transgénico MON87751 mostró un perfil molecular limpio, como lo demuestran los resultados positivos para ensayos de inserción y número de copias, la integridad de la cadena principal y del casete, la expresión transgénica, la posición en el mapa genómico, la integridad del sitio de inserción y la idoneidad del sitio de inserción para los ensayos de diagnóstico (como la idoneidad para el diseño de cebadores y para los ensayos de cigosidad). Además, como se indicó anteriormente, el evento MON87751 demostró consistentemente mayores rendimientos (expresados en bu/ac) en comparación con otros eventos producidos utilizando la misma construcción. Finalmente, el evento MON87751 se comportó de manera similar al tipo silvestre en términos de la respuesta a las tensiones por el déficit de agua, en comparación con otros eventos producidos usando la misma construcción.

El evento MON87751 por lo tanto demuestra una combinación impredecible, pero superior, de características fenotípicas (incluyendo tolerancia a insectos lepidópteros), características moleculares (determinadas mediante un análisis exhaustivo del perfil molecular) y asociación de haplotipos.

Teniendo en cuenta que la presente solicitud se dirige no simplemente a la inclusión de las secuencias de Cry1A.105 y/o Cry2Ab del evento de maíz divulgado en el documento **D2** en un evento de transgénico relacionado con la inserción de toxinas insecticidas (cry) en las plantas de soja como las del evento MON87701 del documento **D1**, una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría podido obtener el evento MON87751 de manera obvia utilizando la estrategia alegada por el examinador en su Oficio.

En vista de las diferencias aquí descritas entre el evento MON87751 con respecto al arte previo y los resultados inesperados aquí resumidos, es posible determinar que el evento MON87751, el constructo específico comprendido en el mismo; y las secuencias y métodos actualmente reivindicados y asociados con el evento MON87751 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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. **Anexo**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinticinco (25) reivindicaciones.

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
P4286
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO