

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

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

Señor(a)
REG LIFE SCIENCES LLC
notificaciones@clarkemodet.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/US2015/036078				
Fecha de Presentación Internacional	16 de junio de 2015				

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	NC2016/0005882	27 de diciembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0005882	27 de diciembre de 2016
	NC2016/0005882	17 de mayo de 2017
	NC2016/0005882	15 de agosto de 2018
Dibujos:	NC2016/0005882	27 de diciembre de 2016
Secuencias:	NC2016/0005882	27 de diciembre de 2016
Respuesta del solicitante:	NC2016/0005882	15 de agosto de 2018
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/012,970 Fecha: 16 de junio de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

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

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas e identificadas con el Radicado N° NC2016/0005882 del 15 de agosto de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

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 13 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2016/0005882 del 15 de agosto de 2018).

Título de la solicitud: “VARIANTES DE POLIPÉPTIDO DE FUSIÓN HÍBRIDO CYP153A REDUCTASA” (Radicado N° NC2016/0005882 del 15 de agosto de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de producir de forma industrial derivados de ácidos grasos omega-hidroxilados.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona variantes de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que producen derivados de ácido graso omega-hidroxilados-(ω -hidroxilados), y composiciones de los mismos. También se proporcionan secuencias de ácidos nucleicos y proteínas de fusión híbridas CYP153A-reductasa específicas, así como células hospederas recombinantes y cultivos celulares que abarcan tales variantes de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa modificadas. Además se proporcionan métodos para usar las células hospederas que expresan la variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa recombinante, y un microorganismo recombinante para producir un derivado de ácido graso omega-hidroxilado.

Página 2 de 8

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

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 9/02, C07K 19/00, C12P 7/42, C12P 7/64.

5. De la solicitud de patente

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

1. Las reivindicaciones 1 y 12 no son concisas ni presentan sustento en la descripción ya que reclaman un polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa y un microorganismo recombinante para producir un derivado de ácido graso omega-hidroxilado, en términos de que estos presentan una variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprende entre el 90% y 100% de identidad con respecto a la secuencia con la SEQ ID NO: 6, y además tienen al menos una mutación seleccionada de un grupo que consiste de 21 posibles mutaciones. Sin embargo como se evidencia en el capítulo descriptivo las secuencias de aminoácidos resultantes de dichas mutaciones caracterizadas según las SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 y 46, presentan exclusivamente entre 1 y 6 mutaciones de aminoácidos adicionales respecto al polipéptido de fusión híbrido CYP153A-RedRhF (SEQ ID NO: 6) (Pág. 115 a 117 - Radicado N° NC2016/0005882 del 27 de diciembre de 2016), y por lo tanto exhiben entre el 99.1 y 100% de identidad con respecto a dicho polipéptido. En este orden de ideas vale decir, que el hecho de que la solicitante reclame un polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprenda entre el 90% y 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 6 (contiene 799 aminoácidos de longitud) implica que el alcance de las reivindicaciones independientes incluye el realizar hasta un máximo de 79 mutaciones de aminoácidos sobre la secuencia de referencia, y la descripción no presenta evidencia técnica que demuestre la producción de variantes polipeptídicas de fusión híbridas CYP153A-reductasa que comprendan hasta 79 mutaciones de aminoácidos, y por consiguiente la solicitante está incorporando un sin número de variantes polipeptídicas, que no han sido contempladas y mucho menos probadas con relación a su capacidad para catalizar la conversión de un ácido graso a un ácido graso omega-hidroxilado. Se le recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere. Se le sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar

Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

adjunta en un listado aparte (con su respectivo SEQ ID No.), y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de polipéptidos de fusión híbridas CYP153A-reductasas desarrolladas, teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

2. Las reivindicaciones 3 y 12 no son claras ya que definen una variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa en términos de que esta se encuentra caracterizada por la SEQ ID NO: 76. Sin embargo como se evidencia en el capítulo descriptivo dicha secuencia de aminoácidos no corresponde a una variante polipeptídica de la proteína de Fusión Citocromo Híbrido P450 Cyp153A16(G307A)-RedRhF de SEQ ID NO: 6, sino que corresponde a una variante polipeptídica de la proteína de Fusión Citocromo Híbrido P450 Cyp153A(G307A)-Red450RhF(A796V) de SEQ ID NO: 38 (Pág. 120, Radicado No. NC2016/0005882 del 27 de diciembre de 2016). Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
3. La reivindicación 13 no es concisa ni presenta sustento en la descripción ya que reclama una variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprende entre el 90% y 100% de identidad con respecto a la secuencia con la SEQ ID NO: 38, y además tienen al menos una mutación seleccionada de un grupo que consiste de 25 posibles mutaciones. Sin embargo como se evidencia en el capítulo descriptivo las secuencias de aminoácidos resultantes de dichas mutaciones caracterizadas según las SEQ ID NO: 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 y 96 presentan exclusivamente 1 mutación de aminoácidos adicional respecto al polipéptido de fusión híbrido CYP153A-RedRhF (SEQ ID NO: 38) (Pág. 118 a 121 - Radicado N° NC2016/0005882 del 27 de diciembre de 2016), y por lo tanto exhiben entre el 99.8 y 100% de identidad con respecto a dicho polipéptido. En este orden de ideas vale decir, que el hecho de que la solicitante reclame un polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprenda entre el 90% y 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 38 (contiene 799 aminoácidos de longitud) implica que el alcance de la reivindicación independiente incluye el realizar hasta un máximo de 79 mutaciones de aminoácidos sobre la secuencia de referencia, y la descripción no presenta evidencia técnica que demuestre la producción de variantes polipeptídicas de fusión híbridas CYP153A-reductasa que comprendan hasta 79 mutaciones de aminoácidos, y por consiguiente la solicitante está incorporando un sin número de variantes polipeptídicas, que no han sido contempladas y mucho menos probadas con relación a su capacidad para

Página 4 de 8



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

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

catalizar la conversión de un ácido graso a un ácido graso omega-hidroxiado. Se le recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere. Se le sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte (con su respectivo SEQ ID No.), y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de polipéptidos de fusión híbridas CYP153A-reductasas desarrolladas, teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

4. Las reivindicaciones 1, 8 y 12 no son claras, porque utilizan expresiones como “uno o más” y “al menos”, las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlas por un valor preciso o rango concreto.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 y 96 que caracterizan las variantes polipeptídicas resultantes de las mutaciones D747N, Q12W, Q12T, Q12R, P327D, R14F, N61L, Q28M, S13K, V771F, K119R, D10Y, I11L, Q28T, P745R, D9N, D9K, T770G, Y413R, M784I, E749L, A231Y, S233L, E757A y L703G realizadas sobre el polipéptido de fusión CYP153A-RedRhF híbrido que incluye las mutaciones G307A y A796V (SEQ ID NO: 38) de la reivindicación 13, no se encuentran descritas ni referenciadas en el listado de secuencias (Radicado N° NC2016/0005882 del 27 de diciembre de 2016), y por lo tanto no se tiene certeza de la estructura aminoácida de las variantes de polipéptidos de fusión híbridos CYP153A-reductasa reclamadas. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

6. 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: 16 de junio de 2014, y no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

7. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la concisión y sustento del capítulo reivindicatorio

1. La solicitante manifiesta que *“la reivindicación 1 fue modificada para incluir las mutaciones concretas según lo solicitado por el examinador. Sin embargo, el argumento sobre el porcentaje de identidad que presenta el examinador no es del todo correcto porque la reivindicación 1 está redactada para requerir que la posición/mutación esté presente. Por lo tanto, independientemente del porcentaje de identidad (10% de variación), el polipéptido variante debe tener "al menos" una de las mutaciones tal como se muestra. Simplemente no es correcto argumentar que la varianza eliminaría ese requisito porque el lenguaje de la reivindicación dice que la variante "tiene al menos una mutación seleccionada del grupo que consiste de". Aunque puede haber una varianza del 10% en el resto de la secuencia, debe estar presente al menos una de las mutaciones listadas. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas”*.

Al respecto, este Despacho se permite reiterar que las reivindicaciones independientes 1 y 12 (Radicado N° NC2016/0005882 del 15 de agosto de 2018), no son concisas ni presentan sustento en la descripción ya que reclaman una variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa y un microorganismo recombinante para producir un derivado de ácido graso omega-hidroxilado que tiene una variante de polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprende entre el 90% y 100% de identidad con respecto a la secuencia con la SEQ ID NO: 6, y además tienen al menos una mutación seleccionada de un grupo que consiste de 21 posibles mutaciones. Sin embargo como se evidencia en el capítulo descriptivo las secuencias de aminoácidos resultantes de dichas mutaciones caracterizadas según las SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44 y 46, presentan exclusivamente entre 1 y 6 mutaciones de aminoácidos adicionales respecto al polipéptido de fusión híbrido CYP153A-RedRhF (SEQ ID NO: 6) (Pág. 115 a 117 - Radicado N° NC2016/0005882 del 27 de diciembre de 2016), y por lo tanto exhiben entre el 99.1 y 100% (Ver tabla 1) de identidad con respecto a dicho polipéptido. En este orden de ideas vale decir, que el hecho de que la solicitante reclame un polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa que comprenda entre el 90% y 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 6 (contiene 799 aminoácidos de longitud) implica que el alcance de las reivindicaciones independientes incluye el realizar hasta un máximo de 79 mutaciones de aminoácidos sobre la secuencia de referencia, y la descripción no presenta evidencia técnica que demuestre la producción de variantes polipeptídicas de fusión

Página 6 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

hibridas CYP153A-reductasa que comprendan hasta 79 mutaciones de aminoácidos, y por consiguiente la solicitante está incorporando un sin número de variantes polipeptídicas, que no han sido contempladas y mucho menos probadas con relación a su capacidad para catalizar la conversión de un ácido graso a un ácido graso omega-hidroxilado.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

#

1:	US20170145390A1_34	100.00	99.87	99.00	99.12	99.12	99.25	99.25	99.25	99.25	99.37	99.50	99.37
99.37	99.50	99.37	99.37	99.37	99.50	99.37	99.37	99.50					
2:	US20170145390A1_44	99.87	100.00	99.12	99.25	99.25	99.37	99.12	99.12	99.12	99.25	99.37	99.25
99.25	99.37	99.25	99.25	99.25	99.37	99.25	99.25	99.37					
3:	US20170145390A1_40	99.00	99.12	100.00	99.50	99.50	99.75	99.62	99.37	99.50	99.50	99.50	99.50
99.50	99.50	99.50	99.50	99.50	99.50	99.62	99.62	99.50					
4:	US20170145390A1_46	99.12	99.25	99.50	100.00	99.87	99.75	99.50	99.75	99.50	99.50	99.50	99.75
99.62	99.62	99.62	99.62	99.50	99.62	99.62	99.50						
5:	US20170145390A1_42	99.12	99.25	99.50	99.87	100.00	99.75	99.50	99.87	99.50	99.50	99.50	99.62
99.62	99.62	99.62	99.75	99.50	99.62	99.62	99.50						
6:	US20170145390A1_38	99.25	99.37	99.75	99.75	99.75	100.00	99.75	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	99.75					
7:	US20170145390A1_36	99.25	99.12	99.62	99.50	99.50	99.75	100.00	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	99.75					
8:	US20170145390A1_32	99.25	99.12	99.37	99.75	99.87	99.62	99.62	100.00	99.62	99.62	99.62	99.75
99.75	99.75	99.75	99.87	99.62	99.75	99.75	99.62						
9:	US20170145390A1_30	99.25	99.12	99.50	99.50	99.50	99.75	99.75	99.62	100.00	99.75	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	99.75						
10:	US20170145390A1_26	99.37	99.25	99.50	99.50	99.50	99.75	99.75	99.62	99.75	100.00	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	99.75						
11:	US20170145390A1_24	99.50	99.37	99.50	99.50	99.50	99.75	99.75	99.62	99.75	99.75	100.00	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	99.75						
12:	US20170145390A1_22	99.37	99.25	99.50	99.75	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	100.00
99.87	99.87	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.75						
13:	US20170145390A1_20	99.37	99.25	99.50	99.62	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87
100.00	99.87	99.87	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.75					
14:	US20170145390A1_18	99.50	99.37	99.50	99.62	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87
99.87	100.00	99.87	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.75					
15:	US20170145390A1_16	99.37	99.25	99.50	99.62	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87
99.87	99.87	100.00	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.75					
16:	US20170145390A1_14	99.37	99.25	99.50	99.62	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87
99.87	99.87	99.87	100.00	99.87	99.75	99.87	99.87	99.75					
17:	US20170145390A1_12	99.37	99.25	99.50	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.75	99.75	99.87
99.87	99.87	99.87	99.87	100.00	99.75	99.87	99.87	99.75					
18:	US20170145390A1_10	99.50	99.37	99.50	99.50	99.50	99.75	99.75	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	100.00	99.87	99.87	99.75					
19:	US20170145390A1_6	99.37	99.25	99.62	99.62	99.62	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.87	99.87
99.87	99.87	99.87	99.87	99.87	99.87	100.00	100.00	99.87					
20:	US20170145390A1_28	99.37	99.25	99.62	99.62	99.62	99.87	99.87	99.75	99.87	99.87	99.87	99.87
99.87	99.87	99.87	99.87	99.87	100.00	100.00	99.87						
21:	US20170145390A1_8	99.50	99.37	99.50	99.50	99.50	99.75	99.75	99.62	99.75	99.75	99.75	99.75
99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.75	99.87	99.87	100.00					

Tabla 1. Matriz de porcentajes de identidad entre el polipéptido de fusión híbrido CYP153A-reductasa caracterizado según la SEQ ID NO: 6 y las variantes polipeptídicas del mismo.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10611

Ref. Expediente N° NC2016/0005882

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.

Atentamente,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ