

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

Oficio N° **14672**

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Señor(a)
PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A., NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

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/EP2015/071919				
Fecha de Presentación Internacional	23 de septiembre 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	NC2017/0004076	26 de abril de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0004076	26 de abril de 2017
	NC2017/0004076	13 de septiembre de 2017
	NC2017/0004076	19 de octubre de 2018
Dibujos:	NC2017/0004076	26 de abril de 2017
Secuencias:	NC2017/0004076	26 de abril de 2017
Respuesta del solicitante:	NC2017/0004076	19 de octubre de 2018
Prioridades:	EP, Número: 14186705.1, Fecha: 26 de septiembre de 2014 EP, Número: 14194798.6, Fecha: 25 de noviembre de 2014	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

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

Se aceptan las modificaciones presentadas en el documento con radicado N°. NC2017/0004076 del 19 de octubre 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 25 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2017/0004076 del 19 de octubre de 2018).

Título de la solicitud: “REDUCCIÓN DE NITROSAMINAS ESPECÍFICAS DEL TABACO MEDIANTE LA ALTERACIÓN DE LA VÍA DE ASIMILACIÓN DE NITRATO” (Radicado N°. NC2017/0004076 del 26 de abril de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en reducir los niveles de nitrato libre en hojas, cuyos niveles determinan la formación y producción de compuestos carcinogénicos en la variedad de tabaco *Burley*; los compuestos refieren específicamente a las nitrosaminas específicas del tabaco (o TSNAs, por su sigla en inglés para *tobacco-specific nitrosamines*).

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

Oficio N° **14672**

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosaminas específicas del tabaco (TSNAs), donde dicho producto se obtiene a partir de una planta de tabaco de la variedad *Burley* (denominada por el código DH98-325-6#775), que presenta una modificación correspondiente a la sustitución S523D en la secuencia de la enzima nitrato reductasa (NR).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/82, A24B 15/24, A01H 5/12.

5. De la solicitud de patente

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

- La reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento, toda vez que menciona: “(...) *una enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, la cual comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia*”, sin embargo, no se logra establecer si la sustitución en la posición 523 es por cualquiera de los 20 amino ácidos comúnmente encontrados en las proteínas, y si dichos fragmentos incluyen o no la sustitución; asimismo, se advierte que del capítulo descriptivo de la solicitud, únicamente se evidencia el desarrollo de: a) una sustitución (S523D), y b) una proteína NR truncada completa que incluye dicha sustitución, por lo que no estaría debidamente sustentada la materia reivindicada cuando se reclaman otras sustituciones y/o fragmentos de dicha enzima. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones a que haya lugar, teniendo en cuenta lo desarrollado y evaluado en el capítulo descriptivo de la solicitud.
- La reivindicación 4 no es clara ni concisa, toda vez que menciona la expresión: “(...) *donde el producto de tabaco comprende material de planta de una planta de tabaco de la especie Nicotiana tabacum*”; sin embargo, del capítulo descriptivo se evidencia que la planta a la que hace referencia la reivindicación corresponde, necesariamente,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

a una planta DH98-325-6#775 (es decir, material de la planta 775, línea DH98-325-6, variedad *Burley*), la cual presenta una sustitución W329Stop en la secuencia de aminoácidos de la enzima CYP82E4, y sin dicha modificación el producto reclamado no tendría la características descritas a lo largo del capítulo reivindicatorio y descriptivo. Aunado a lo anterior, se resalta que la solicitud en su capítulo descriptivo es clara al señalar que: *“Las estrategias genéticas (...) proporcionan reducciones sustanciales en NNN a través de la reducción por disminución de la familia de genes responsable de la síntesis de su precursor de alcaloide nornicotina. Sin embargo (...) sigue existiendo una gran necesidad de reducir todos los niveles de TSNA en un producto de tabaco”* (Pág. 2, Líneas 11 – 21), lo que permite inferir, indiscutiblemente, que la invención emplea materiales modificados de tabaco con niveles reducidos de TSNA, tal como la planta DH98-325-6#775. Se sugiere al solicitante precisar la variedad y el evento a partir del cual se obtiene el material para el desarrollo del producto reclamado.

- Las reivindicaciones 9 – 10 no son claras, porque mencionan: *“(...) que se modificó por un sistema de edición de genomas o por un mutagen”*, lo cual no define al producto de tabaco, ni corresponde a ninguna de las características técnicas del mismo. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones en mención.

- La reivindicación 14 no es clara, porque reivindica *“Un producto de tabaco de conformidad con la Reivindicación 11, donde los niveles de TSNA se miden en el humo obtenido de la combustión de hojas de la planta de tabaco”*, sin embargo, la medición de los niveles de TSNA en humo no corresponde a ninguna característica técnica esencial del producto. Se sugiere al solicitante eliminar la reivindicación en mención.

- Las reivindicaciones 20 – 22 no tienen sustento, porque mencionan que *“(...) la planta de tabaco comprende además un gen de la vía de nornicotina modificado”, “(...) el gen de la vía de nornicotina modificado comprende un gen de nicotina desmetilasa modificado o un gen citocromo P450”, y “(...) la planta de tabaco comprende un gen CYP82E4 modificado o un gen CYP82E10 modificado”*; sin embargo, no se evidencia el desarrollo de ninguna modificación en *“un gen de la vía de nornicotina”, “un gen de nicotina desmetilasa modificado o un gen citocromo P450”, o “un gen CYP82E4*

Página 4 de 20

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

Oficio N° **14672**

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

modificado o un gen CYP82E10 modificado". Por el contrario, se evidencia del capítulo descriptivo que la invención emplea una planta DH98-325-6#775 (es decir, la planta 775, línea DH98-325-6, variedad *Burley*), la cual ya incluye una sustitución W329Stop en la secuencia de aminoácidos de la enzima CYP82E4. Por lo anterior, se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones en mención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 26 de septiembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013140155	<i>"Transgenic plants with altered nitrate levels in leaves"</i>	26/Septiembre/2013
D2	Art. 1 *	<i>"Posttranslational regulation of nitrate reductase strongly affects the levels of free amino acids and nitrate, whereas transcriptional regulation has only minor influence"</i>	Marzo/2006

* Lea US, Leydecker MT, Quilleré I, Meyer C, Lillo C. 2006. Posttranslational regulation of nitrate reductase strongly affects the levels of free amino acids and nitrate, whereas transcriptional regulation has only minor influence. *Plant Physiol.* 2006 Mar; 140(3):1085-94. Epub 2006 Feb 3.

El documento D1¹ divulga constructos genéticos para reducir la concentración de nitrato en las hojas de plantas, tales como, el tabaco; asimismo, enseña a) métodos para transformar dichas plantas y reducir los niveles de nitrato en las hojas de dichas plantas transformadas, y b) cosechar las hojas de tabaco transformado para producir artículos y productos de tabaco (Pág. 1, Líneas 1 – 12).

El documento D2² divulga métodos para obtener una planta transformante de tabaco con niveles reducidos de nitrato (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Pág. 1092 – 1093,

1 <https://register.epo.org/application?documentId=EUGT21M13267FI4&number=EP13721008>

2 <http://www.plantphysiol.org/content/140/3/1085>

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*), a través de la transformación de una planta de tabaco con un constructo genético que comprende un promotor constitutivamente activo (*cauliflower mosaic virus 35S RNA promoter*) y una secuencia que codifica una enzima nitrato reductasa (NR), donde dicha enzima presenta la sustitución S521D a nivel de su secuencia de amino ácidos (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Pág. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) generado a partir de una planta de tabaco modificada que comprende: una enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, la cual comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia.*” (Radicado N°. NC2017/0004076 del 19 de octubre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) generado a partir de una planta de tabaco modificada que comprende:	Un producto de tabaco que comprende tabaco reducido en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 37, Reiv. 26), que comprende:	Una planta transformante de tabaco con niveles reducidos de nitrato (Pág. 1085, Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>), que comprende
una enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, la cual comprende una	una secuencia codificante que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (en inglés, <i>nitrate transporter</i>) (Pág. 34, Reiv. 1)	un polinucleótido que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia que codifica una enzima nitrato reductasa desregulada (Pág. 1085,

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia.	(el documento sugiere además que: “ <i>La regulación de las actividades de los transportadores de nitrato, <u>nitrato reductasa</u> y <u>nitrito reductasa</u> es crítica para controlar la asimilación primaria de nitrógeno en toda la planta y tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. Un aumento en los niveles de nitrato puede tener una serie de consecuencias nocivas, no solo en términos de crecimiento de las plantas, sino también en términos de salud humana o animal donde se consume la planta</i> ” (Pág. 2, Líneas: 18 – 29))	Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>), donde la enzima nitrato reductasa desregulada comprende: (a) un polipéptido de nitrato reductasa que comprende una sustitución de aminoácidos en una posición que corresponde a la posición 521 o (b) un polipéptido de nitrato reductasa que comprende una sustitución de aminoácidos en una posición que corresponde a la posición 521, donde el aminoácido en la posición 521 se sustituye por un ácido aspártico (S521D). (Pág. 1085, Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>) (la sustitución S523D mencionada en la solicitud, y la sustitución S521D del documento D2, corresponden a las mismas sustituciones)
---	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) definido en la reivindicación 1, porque divulga un producto de tabaco elaborado con hojas de tabaco con niveles reducidos en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 37, Reiv. 26), donde dicho transformante comprende una secuencia codificante que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (en inglés, *nitrate transporter*) (Pág. 34, Reiv. 1). Asimismo, se considera el documento más cercano, porque sugiere al menos tres genes diana para lograr reducir los niveles

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

de nitrato en hojas, y por tanto la cantidad de nitrosaminas, cuando menciona que: *“La regulación de las actividades de los transportadores de nitrato, nitrato reductasa y nitrito reductasa es crítica para controlar la asimilación primaria de nitrógeno en toda la planta y tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. (...) Un aumento en los niveles de nitrato puede tener una serie de consecuencias nocivas, no solo en términos de crecimiento de las plantas, sino también en términos de salud humana o animal donde se consume la planta”* (Pág. 2, Líneas: 18 – 29).

La diferencia entre el producto de tabaco definido en la reivindicación 1 y el producto divulgado en el documento D1, consiste en el gen diana empleado para alterar las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en una planta (p. e. tabaco), conduciendo así, a la manipulación de la modulación de los niveles de TSNAs en las hojas de dicha planta. En otras palabras, mientras el documento D1 emplea un gen transportador de nitrato para reducir los niveles de nitrato en las hojas de tabaco *Burley*, la solicitud emplea y modifica la regulación del gen de la nitrato reductasa para abordar el mismo problema técnico, reducir los niveles de nitrato en hojas de tabaco.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de emplear el gen de la nitrato reductasa como el gen diana para alterar o modular las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en hojas de tabaco, donde la nitrato reductasa expresada presenta la eliminación del sitio de fosforilación S523 por una sustitución por mutación (S523D), toda vez que el documento D1 permite igualmente reducir los niveles de nitrato en hojas de plantas de tabaco, y por lo tanto, modular los niveles de nitrosaminas (TSNAs) en dicho material vegetal (Págs. 29 – 31, Ejemplos: 6 – 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿Cómo modificar el producto de tabaco reducido en niveles de nitrato y nitrosaminas (TSNAs) divulgado en el documento D1, para proporcionar un producto alternativo de tabaco con niveles reducidos de TSNAs?”

Sin embargo, la utilización de la nitrato reductasa como gen diana para alterar o modular las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en hojas de tabaco, ya había sido divulgada previamente en el documento D2. Dicho

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

documento divulga la utilización de la nitrato reductasa para modular los niveles de nitrato en tabaco, a través de la eliminación del sitio de fosforilación S521 por una sustitución por mutación (S521D), lo que conduce a la eliminación de la regulación postraduccional que existe sobre esta enzima en células vegetales (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Págs. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*); se señala además que, la sustitución S521D del documento D2 y la sustitución S523D de la solicitud, refieren a la misma sustitución por mutación en la secuencia de aminoácidos de la enzima nitrato reductasa³.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la nitrato reductasa modificada del documento D2, en el producto divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se consideran que no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 1 – 23 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 24 consiste en: *“Un método para producir un producto de tabaco donde los niveles de TSNA medidos en el humo obtenido de la combustión de hojas de una planta de tabaco modificada se reducen en comparación con los niveles de TSNA medidos en el humo obtenido de la combustión de una planta de tabaco no modificada, que comprende: (a) modificar una planta de tabaco para que comprenda: una enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, la cual comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia. (b) cosechar hojas*

3 Ver Figura 8 en Bachmann M, Shiraishi N, Campbell WH, Yoo BC, Harmon AC, Huber SC. 1996. Identification of Ser-543 as the major regulatory phosphorylation site in spinach leaf nitrate reductase. Plant Cell. 1996 Mar;8(3):505-17.

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

de tabaco de dicha planta de tabaco modificada; y (c) producir un producto de tabaco a partir de las hojas cosechadas.” (Radicado N°. NC2017/0004076 del 19 de octubre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para producir un producto de tabaco donde los niveles de TSNA medidos en el humo obtenido de la combustión de hojas de una planta de tabaco modificada se reducen en comparación con los niveles de TSNA medidos en el humo obtenido de la combustión de una planta de tabaco no modificada, que comprende:	Un método para producir un producto de tabaco que comprende tabaco obtenido de una planta con niveles de nitrato reducido en sus hojas (Pág. 37, Reiv. 26 – 27), que comprende:	Un método para producir una planta transformante de tabaco con niveles reducidos de nitrato (Pág. 1085, Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>), que comprende
(a) modificar una planta de tabaco para que comprenda: una enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la secuencia de aminoácidos como se indica en SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma, la cual comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia.	transformar una célula vegetal (Pág. 35, Reiv. 10 – 11), por ejemplo, de tabaco Burley (Pág. 27, Ejemplo: 3), para que comprenda una secuencia codificante que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (en inglés, <i>nitrate transporter</i>) (Pág. 34, Reiv. 1) (el documento sugiere además que: “ <i>La regulación de las actividades de los transportadores de nitrato, nitrato reductasa y nitrato reductasa es crítica para controlar la asimilación primaria de nitrógeno en toda</i>	transformar una planta de tabaco (Pág. 1085, Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>) para que comprenda un polipéptido de nitrato reductasa que comprende una sustitución de aminoácidos en una posición que corresponde a la posición 521 (Pág. 1085, Sección: <i>Abstract</i> ; Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>) (la sustitución S523D mencionada en la solicitud, y la sustitución S521D del

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

Oficio N° **14672**

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

	<i>la planta y tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. (...) Un aumento en los niveles de nitrato puede tener una serie de consecuencias nocivas, no solo en términos de crecimiento de las plantas, sino también en términos de salud humana o animal donde se consume la planta</i> (Pág. 2, Líneas: 18 – 29))	documento D2, corresponden a las mismas sustituciones)
(b) cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada; y	cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada (Pág. 1, Líneas 9 – 12; Pág. 18 – 19, Líneas 33 – 35 y 1 – 2)	cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada (Pág. 1092 – 1093, Sección: <i>Materials and Methods</i> , Subsección: <i>Plant Material</i>)
(c) producir un producto de tabaco a partir de las hojas cosechadas.	producir un producto de tabaco a partir de las hojas cosechadas con niveles de nitrato reducido (Pág. 37, Reiv. 26 – 27; Pág. 19, Líneas 4 – 7)	No menciona.

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al método para producir un producto de tabaco definido en la reivindicación 24, porque divulga un método para producir un producto de tabaco que comprende hojas cosechadas de tabaco obtenidas de una planta transformada genéticamente con niveles de nitrato reducido (Pág. 37, Reiv. 26 – 27; Pág. 1, Líneas 9 – 12; Pág. 18 – 19, Líneas 33 – 35 y 1 – 2), la cual comprende una secuencia codificante que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (en inglés, *nitrate transporter*) (Pág. 34, Reiv. 1). Asimismo, se considera el documento más cercano, porque sugiere al menos tres genes diana para lograr reducir los niveles de nitrato, y por tanto la cantidad de nitrosaminas, en hojas cosechadas de una planta de tabaco para la elaboración de un producto o artículo de tabaco, cuando menciona que: “*La regulación de las actividades de los transportadores de nitrato, nitrato reductasa y nitrito reductasa es crítica para*

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

controlar la asimilación primaria de nitrógeno en toda la planta y tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. (...) Un aumento en los niveles de nitrato puede tener una serie de consecuencias nocivas, no solo en términos de crecimiento de las plantas, sino también en términos de salud humana o animal donde se consume la planta” (Pág. 2, Líneas: 18 – 29).

La diferencia entre el método definido en la reivindicación 24 y el método divulgado en el documento D1, consiste en el gen diana empleado para alterar las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en una planta de tabaco, a partir de la cual se cosechan sus hojas para la elaboración de un producto de tabaco con niveles reducidos de TSNAs. Es decir, mientras el documento D1 emplea un gen transportador de nitrato para reducir los niveles de nitrato en las hojas de una planta de tabaco *Burley*, la solicitud emplea y modifica la regulación del gen de la nitrato reductasa para abordar el mismo problema técnico, reducir los niveles de nitrato en hojas de tabaco *Burley* para la elaboración de un producto de tabaco con niveles reducidos de TSNAs.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la utilización del gen de la nitrato reductasa como el gen diana para alterar o modular las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en hojas de tabaco para la elaboración de un producto de tabaco, donde la nitrato reductasa expresada presenta la eliminación del sitio de fosforilación S523 por una sustitución por mutación (S523D), toda vez que el método divulgado en el documento D1 permite igualmente producir un producto de tabaco con niveles reducidos de TSNAs, debido a la reducción de los niveles de nitrato en las hojas cosechadas de las plantas de tabaco modificadas (Pág. 29 – 31, Ejemplos: 6 – 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿Cómo modificar el procedimiento para la producción de un producto de tabaco con niveles reducidos de TSNAs divulgado en el documento D1, para proporcionar un método alternativo de producción de un producto de tabaco?”.

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Sin embargo, la utilización de la nitrato reductasa como gen diana para alterar o modular las vías metabólicas asociadas a la asimilación primaria de nitrógeno en hojas de tabaco, ya había sido divulgada previamente en el documento D2. Dicho documento divulga la utilización de la nitrato reductasa para modular los niveles de nitrato en tabaco, a través de la eliminación del sitio de fosforilación S521 por una sustitución por mutación (S521D), lo que conduce a la eliminación de la regulación postraduccional que existe sobre esta enzima en células vegetales (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Págs. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*); se señala además que, la sustitución S521D del documento D2 y la sustitución S523D de la solicitud, refieren a la misma sustitución por mutación en la secuencia de aminoácidos de la enzima nitrato reductasa³.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría plantas de tabaco modificadas con la nitrato reductasa del documento D2, en el procedimiento divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 24 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 25 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 24, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 24 – 25 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013140155	1 – 25	Nivel inventivo
D2	Art. 1 *	1 – 25	Nivel inventivo

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la falta de claridad

El señor Solicitante argumenta que: *“El Examinador indica que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 y 24 (antigua Reivindicación 16) carece de claridad y concesión. En vista de las modificaciones detalladas en el numeral I de este memorial, considero como superadas las objeciones referentes a la falta de claridad y concisión de las Reivindicaciones 1 y 24, toda vez que los literales (i) a (iv) fueron eliminados de la Reivindicación 1 y de la etapa (a) de la Reivindicación 24, superando así las consecutivas objeciones respecto de los términos empleados en dichos literales”*

Al respecto, este Despacho se permite señalar que, si bien es cierto que el Solicitante acató la mayoría de las sugerencias para subsanar las objeciones de claridad en las reivindicaciones 1 y 16 (nueva reivindicación 24), emitidas en el oficio N°. 6986 del 7 de junio de 2018, aún persisten objeciones de claridad y sustento en la materia reclamada que deben ser subsanadas, tal como las expuestas en el numeral 5 del presente Oficio.

El señor Solicitante sostiene que: *“Asimismo, el Examinador señala que la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 3) no es clara ni concisa toda vez que menciona la expresión “donde el producto de tabaco comprende material de planta de una planta de tabaco de la especie Nicotiana tabacum”. El Examinador señala que el Capítulo Descriptivo hace referencia específica a DH98-325-6#775 la cual presenta una sustitución W329Stop en la secuencia de aminoácidos de la enzima CYP82E4. Respecto de objeción arriba detallada, deseo llamar la atención del Examinador sobre las enseñanzas de la página 94, líneas 1 a 13, las cuales señalan: (...) De acuerdo con lo anterior, resulta claro que dicha línea de planta comprende una mutación de tipo knock out, la cual es empleada para minimizar las fuentes de error en la medición de TSNA requeridas para validar adecuadamente los efectos técnicos de la presente invención. (...)”*

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que no es correcto afirmar que la línea DH98-325-6#775 “(...) *es empleada para minimizar las fuentes de error en la medición de TSNA requeridas para validar adecuadamente los efectos técnicos de la presente invención*”, porque: a) la línea ya presenta niveles reducidos de TSNA, debido a la presencia de una sustitución W329Stop en la secuencia de aminoácidos de la proteína CYP82E4, y b) el problema técnico de la solicitud abordado fue la reducción de los niveles de TSNA de la línea DH98-325-6#775. Lo anterior se sustenta en el capítulo descriptivo de la solicitud, toda vez que este enseña que: “*Las estrategias genéticas (...) proporcionan reducciones sustanciales en NNN a través de la reducción por disminución de la familia de genes responsable de la síntesis de su precursor de alcaloide nornicotina. Sin embargo (...) sigue existiendo una gran necesidad de reducir todos los niveles de TSNA en un producto de tabaco*” (Pág. 2, Líneas 11 – 21). La anterior afirmación permite inferir, indiscutiblemente, que la invención emplea materiales modificados de tabaco con niveles reducidos de TSNA, tal como la planta DH98-325-6#775, para reducir adicionalmente sus niveles de TSNA. Así las cosas, el uso de la línea en mención no obedece a la necesidad de “*minimizar las fuentes de error en la medición de TSNA*”, sino más bien es el material de partida sobre el cual la invención se desarrolló; este Despacho advierte además que, sin dicho material de partida, el producto reclamado no tendría la características descritas a lo largo del capítulo reivindicatorio y descriptivo.

El señor Solicitante afirma que: “*Asimismo, el Examinador indica que las Reivindicaciones 21 – 23 (antiguas Reivindicaciones 14 y 15) no son claras y carecen de sustento en el Capítulo Descriptivo, argumentando que no se evidencia el desarrollo de ninguna modificación en “un gen de nicotina desmetilasa modificado o un gen citocromo P450” o “un gen CYP82E4 modificado o un gen CYP82E10 modificado”. Una vez más enfatizo que la legislación vigente no establece como requerimiento legal la presentación de evidencia experimental respecto de cada una de las realizaciones abarcadas bajo el alcance de una solicitud.*”

Al respecto, este Despacho se permite señalar que, la invención reivindicada en la presente solicitud requiere un material de tabaco con niveles reducidos de TSNA, tal como la línea DH98-325-6#775. Así las cosas, no hace parte del concepto inventivo

Página 15 de 20

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

ni de su alcance, el desarrollo de modificaciones adicionales en otros genes asociados a la síntesis de TSNA; el capítulo descriptivo de la solicitud es explícito al indicar que *“La presente invención se refiere, en un aspecto, a un producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) que se genera a partir de una planta de tabaco, dicha planta de tabaco se modifica para comprender: (i) un polinucleótido que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia que codifica una enzima nitrito reductasa desregulada (...).”*

Argumentos con respecto al examen de patentabilidad (nivel inventivo)

El señor Solicitante asevera que: *“En primer lugar, me permito indicar que la estrategia empleada en D1 para obtener un producto con niveles reducidos de nitrito y nitrosamina específica del tabaco (TSNA) es significativamente diferente a la empleada en la presente solicitud. (...) Lo anterior destaca claramente que el núcleo de la invención divulgada en D1 difiere significativamente de la actividad resultante de la enzima empleada en la presente invención, lo que indica que el único aspecto que la presente invención comparte con D1 es que ambos pretenden reducir las concentraciones de nitrito en las plantas. Basándonos en lo anterior, considero que citar D1 como estado de la técnica es discutible, especialmente considerando que no existen características estructurales adicionales que se puedan considerar comunes a ambas invenciones.”*

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que, y tal como señala el Manual Andino de Patentes (OMPI, 2003), en la página 80, párrafo 10.6. *“(...) al estudiar el nivel inventivo, está permitido combinar dos o más documentos o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, pero solamente si dicha combinación fuese obvia para la persona versada en la materia técnica correspondiente”*. Así las cosas, debería resultar claro para el solicitante que no es correcto comparar únicamente las enseñanzas del documento D1 y aquellas reclamadas en la solicitud. Este Despacho se permite señalar que para el examen de patentabilidad, se utilizó la pareja documental D1 y D2, la cual, en conjunto, afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en la solicitud, de la siguiente manera. Respecto a D1, el solicitante acierta correctamente al afirmar que *“el único aspecto que la presente invención comparte*

Página 16 de 20

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

con D1 es que ambos pretenden reducir las concentraciones de nitrato en las plantas”, toda vez que D1 enseña un producto de tabaco elaborado con hojas de tabaco con niveles reducidos en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 37, Reiv. 26), donde dicho transformante comprende una secuencia codificante que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (Pág. 34, Reiv. 1). Además, este documento sugiere al menos tres genes diana adicionales para lograr reducir los niveles de nitrato en hojas, y por tanto la cantidad de nitrosaminas, al mencionar: “La regulación de las actividades de los transportadores de nitrato, nitrato reductasa y nitrito reductasa es crítica para controlar la asimilación primaria de nitrógeno en toda la planta y tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. (...) Un aumento en los niveles de nitrato puede tener una serie de consecuencias nocivas, no solo en términos de crecimiento de las plantas, sino también en términos de salud humana o animal donde se consume la planta” (Pág. 2, Líneas: 18 – 29), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia tener una razonable expectativa de éxito al emplear cualquiera de dichos genes. Estas enseñanzas, y las divulgadas en el documento D2 (la utilización de una nitrato reductasa desregulada), le permitirían con obviedad a la persona medianamente versada en la materia, llegar a la materia reclamada en la solicitud.

El señor Solicitante argumenta que: “Por otro lado, respecto de D2 señalo que dicho documento describe una enzima nitrato reductasa que comprende una sustitución S521D la cual permanece constitutivamente activa en condiciones en las que la enzima nitrato reductasa de tipo salvaje se inactivaría fácilmente (D2, pág. 1085). Sin embargo, la presente invención se refiere a una mutación S523D, la cual es considerada como una modificación obvia por el Examinador, teniendo en cuenta las enseñanzas de D2.”

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que la sustitución S521D del documento D2 y la sustitución S523D de la solicitud son las mismas, y por tanto, cualquier efecto asociado a dicha sustitución sería esencialmente equivalente. Para demostrar lo anterior, es decir, que los documentos hacen referencia a la misma sustitución en la enzima NR de tabaco, este Despacho se permite citar textualmente

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

a Lu *et al* (2016)⁴, quienes reportan que “*As an aside, the papers by Lillo et al. (2003) and Lea et al. (2006) mistakenly refer to amino acid position 521 as the location of the Ser to Asp mutation. From the original description of this pivotal regulatory site in the NR enzyme from spinach, however, it is clear that the Ser residue at position 523 (not 521) represents the analogous site in tobacco NR enzymes (see Fig. 8 of Bachmann et al., 1996)*” (Pág. 1501, Col. 2, Párr. 1). Así las cosas, no es procedente el argumento del solicitante cuando señala que las sustituciones S521D y S523D, corresponden a posiciones sustituidas distintas en la secuencia de aminoácidos de la enzima nitrato reductasa (NR), a la luz de lo reportado por Lu *et al* (2016).

El señor Solicitante señala que: “*En vista de lo anterior, y teniendo en cuenta que los resultados obtenidos en N. tabacum con la mutación S523D no son anticipados por el arte previo, y considerando que D1 no presenta un mecanismo si quiera comparable con lo divulgada en la presente invención para generar una reducción de TSNA, señalo que el arte previo de ninguna manera sugiere que una mutación del tipo S523D en la secuencia SEQ ID NO: 4 que codifica una nitrato reductasa, (...) ya que el arte previo no sugiere ni anticipa que tal mutación esté correlacionada con la reducción de TSNA. Es decir, la aproximación del Examinador evidencia un análisis en retrospectiva, en donde se hace una mención simple y no relacionada de ciertas características en el arte previo, intentando encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas, las cuales no orientan inmediatamente la persona normalmente versada en la materia a obtener la invención reclamada con los efectos específicos conseguidos.*”

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que el examinador en ningún momento ha realizado “*un análisis en retrospectiva, en donde se hace una mención simple y no relacionada de ciertas características en el arte previo*”, porque: a) las fechas de publicación de los documentos D1, D2 y D3, son previas a la prioridad invocada en la

⁴ Lu J, Zhang L, Lewis RS, et al. Expression of a constitutively active nitrate reductase variant in tobacco reduces tobacco-specific nitrosamine accumulation in cured leaves and cigarette smoke. Plant Biotechnol J. 2016;14(7):1500-10.

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

Oficio N° 14672

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

solicitud, b) los documentos citados y la solicitud en estudio comparten el mismo campo técnico, c) los documentos citados y la solicitud abordan un problema técnico similar, y d) el examinador evaluó la invención colocándose en la situación que tuvo que haber afrontado el inventor, tal como lo advierte el Manual Andino de Patentes (OMPI, 2003) en su página 75, parágrafo 10.2.1, al señalar que: “(...) *el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”. Así las cosas, contrario a lo expresado por el Solicitante, la pareja documental (D1 y D2) si le permitiría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar “*Un producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) (...) que comprende: una enzima nitrato reductasa desregulada (...) la cual comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia*”, toda vez que el documento D1 enseña un producto de tabaco elaborado con hojas de tabaco con niveles reducidos en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 37, Reiv. 26), así como genes diana para reducir adicionalmente los niveles de nitrato en planta (Pág. 2, Líneas: 18 – 29), y el documento D2 motiva a emplear la nitrato reductasa para modular los niveles de nitrato en tabaco, a través de la eliminación del sitio de fosforilación S521 por una sustitución por mutación (S521D), lo que conduce a la eliminación de la regulación postraduccional que existe sobre esta enzima en células vegetales (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Págs. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*); respecto a este último, el solicitante no debe desconocer que las sustituciones S521D y S523D son las mismas, tal como se demostró previamente.

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

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

Oficio N° **14672**

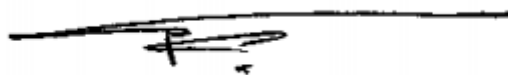
Ref. Expediente N° NC2017/0004076

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: NELSON ENRIQUE VEGA VELA.

Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA