

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

Señor(a)
PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.
NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“REDUCCIÓN DE NITROSAMINAS ESPECÍFICAS DEL TABACO MEDIANTE LA ALTERACIÓN DE LA VÍA DE ASIMILACIÓN DE NITRATO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/071919

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de septiembre de 2015.

PRIORIDAD(ES): EP 14186705.1 26 de septiembre de 2014

EP 14194798.6 25 de noviembre 2014

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 17 de abril de 2019, bajo el número N° NC2017/0004076, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del radicado N° NC2017/0004076 del 17 de abril de 2019.

El problema técnico 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*).

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).

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (c))



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

El objeto de la reivindicación 4 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia a un producto de tabaco que comprende “(...) *material de planta de una planta de tabaco de la especie Nicotiana tabacum*”, lo cual podría abarcar cualquier material de planta que incluye por ejemplo una semilla transgénica que puede dar origen a una planta modificada de *Nicotiana tabacum*. Por lo tanto, el alcance de la mencionada reivindicación es una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ni concisa, toda vez que define un producto de tabaco en términos de: “(...) *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 aminoácidos 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 concreto y explícito de: a) una sustitución (S523D), y b) una proteína NR truncada completa que incluye dicha sustitución. Por lo tanto, tal y como se encuentra redactada la reivindicación independiente, se incluyen variantes de la enzima nitrato reductasa que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la presente invención. Se le recuerda al solicitante, que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del producto de tabaco reivindicado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, e incorporar en la reivindicación independiente la sustitución de aminoácidos específica realizada en la posición 523 de la secuencia SEQ ID NO: 4, las cuales se encuentran expuestas en las reivindicaciones dependientes, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 2 no es clara porque presenta problemas de redacción al indicar que “(...) *en donde en donde* (...)”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y modificar la redacción de la mencionada reivindicación.
- La reivindicación 20 no es clara ni concisa, toda vez que define un método para producir un producto de tabaco en términos de: “(...) *(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*”, sin embargo, no se logra establecer si la sustitución en la posición 523 es por cualquiera de los 20 aminoácidos 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

desarrollo concreto y explícito de: a) una sustitución (S523D), y b) una proteína NR truncada completa que incluye dicha sustitución. Por lo tanto, tal y como se encuentra redactada la reivindicación independiente, se incluyen variantes de la enzima nitrato reductasa que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la presente invención. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del método para producir un producto de tabaco reivindicado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, e incorporar en la reivindicación independiente la sustitución de aminoácidos específica realizada en la posición 523 de la secuencia SEQ ID NO: 4 expuestas en las reivindicaciones dependientes, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- La reivindicación 25 no es clara porque menciona *“El producto de tabaco de conformidad con la Reivindicación 24 (...)”*, siendo esta una reivindicación dependiente del método de producción de un producto de tabaco. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

4.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

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), dado que el capítulo descriptivo, no presenta un desarrollo concreto ni explícito, con pruebas técnicas, que demuestre que un producto de tabaco, que comprende una enzima nitrato reductasa (Caracterizada por la SEQ ID NO: 4) con una mutación de sustitución en la posición 523 de Ser (S) por cualquier aminoácido, presente niveles de nitrosaminas específicas del tabaco (TSNAs) reducidos, dado que la enzima nitrato reductasa (NR) ha sido desregulada, debido a eliminación del sitio de fosforilación como un control post-traducciona l de esta. En este sentido, la memoria descriptiva únicamente demuestra un efecto técnico asociado a la disminución de los niveles de TSNAs en una planta de tabaco transformada de la variedad Burley (denominada por el código DH98-325-6#775), que presenta una modificación correspondiente a la sustitución S523D en la secuencia SEQ ID NO: 4 de la enzima nitrato reductasa (NR) (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2017/0004076 del 26 de abril de 2017). Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de septiembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

D1	WO/2013/140155	“Transgenic plants with altered nitrate levels in leaves”	26 de septiembre de 2013
D2	Lea, U. S. <i>et al. Plant Physiology</i> ,	“Posttranslational Regulation of Nitrate Reductase Strongly Affects the Levels of Free Amino Acids and Nitrate, whereas Transcriptional Regulation Has Only Minor Influence ^{1[OA]} ”	3 de febrero de 2006

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, 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 aminoácidos (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Pág. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 17 de abril de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Producto de tabaco con niveles reducidos de nitrosamina específica del tabaco (TSNA) generado a partir de una planta de tabaco modificada que comprende:	Producto de tabaco que comprende tabaco reducido en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 37, Reiv. 26), que comprende:	Planta transformada 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
Enzima nitrato reductasa desregulada que tiene la	Secuencia que codifica para un polipéptido que tiene actividad	Polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una

¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2013140155A1&KC=A1&FT=D>

²Lea, U. S. *et al.* 2006. *Posttranslational Regulation of Nitrate Reductase Strongly Affects the Levels of Free Amino Acids and Nitrate, whereas Transcriptional Regulation Has Only Minor Influence^{1[OA]}*. Vol. 140, Pág. 1085 – 1094. Recuperado desde: <http://www.plantphysiol.org/content/140/3/1085>.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

secuencia de SEQ ID NO: 4 o fragmentos de la misma.	de transportador de nitrato (Pág. 34, Reiv. 1)	enzima nitrato reductasa desregulada (Pág. 1085, Sección: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material).
Comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de dicha secuencia.	Modulación de los aminoácidos glutamina (Gln), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu) o prolina (Pro), involucrados en la ruta de asimilación de nitrógeno de las plantas y sus hojas (Pág. 15, líneas 5 a 8 – Pág. 24, líneas 9 a 15).	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: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida 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 que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (Pág. 34, Reiv. 1). Asimismo, se sugiere al menos tres genes diana para lograr reducir los niveles 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 que dicha anterioridad emplea un gen transportador de nitrato para reducir los niveles de nitrato en las hojas de tabaco *Burley*, en donde se podrían modular específicamente los aminoácidos glutamina (Gln), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu) o prolina (Pro), involucrados en la ruta de asimilación de nitrógeno; mientras que la solicitud emplea y modifica la regulación del gen de la nitrato reductasa a partir de una modificación postraducciona que consiste en una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, con el propósito de reducir los niveles de nitrato en hojas de tabaco.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

No es posible evidenciar o atribuir un efecto técnico a una mutación de sustitución en la posición 523 de una Ser (S) por cualquier aminoácido en el polipéptido de la enzima nitrato reductasa (NR) caracterizado por la SEQ ID NO: 4, tal y como se reclama en la reivindicación independiente. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica. Adicionalmente, el documento D1 al igual que la presente solicitud, divulga las enseñanzas que permiten 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 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 postraducciona que existe sobre esta enzima en células vegetales (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Págs. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría la nitrato reductasa modificada del documento D2, en el producto de tabaco 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 3, 5 a 19 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 20 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 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 17 de abril de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para producir un producto de tabaco donde los	Un método para producir un producto de tabaco que	Un método para producir una planta transformada de tabaco

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

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:	comprende tabaco reducido en nitrato y obtenido de una planta de tabaco mutante (Pág. 35, Rv. 11 - Pág. 37, Reiv. 26, 27 y 29)	con niveles reducidos de nitrato (Pág. 1085, Sección: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material).
(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 y 11), por ejemplo, de tabaco Burley (Pág. 27, Ejemplo: 3), para que comprenda una secuencia que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (en inglés, nitrate transporter) (Pág. 34, Reiv. 1).	Transformar una planta de tabaco (Pág. 1085, Sección: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material) 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: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material).
(b) cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada.	Cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada (Pág. 1, Líneas 9 a 12; Pág. 18, Líneas 33 a 35 – Pág. 19, Líneas 1 y 2).	Cosechar hojas de tabaco de dicha planta de tabaco modificada (Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material).
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 y 27; Pág. 19, Líneas 4 a 7).	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20 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 y 27 - Pág. 1, Líneas 9 a 12 - Pág. 18, Líneas 33 a 35 - Pág. 19, Líneas 1 y 2), la cual comprende una secuencia que codifica para un polipéptido que tiene actividad de transportador de nitrato (Pág. 34, Reiv. 1). Asimismo, 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 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).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

La diferencia entre el método para producir un producto de tabaco definido en la reivindicación 20 y el método divulgado en el documento D1, consiste en que dicha anterioridad emplea un gen transportador de nitrato para reducir los niveles de nitrato en las hojas de tabaco *Burley*, en donde se podrían modular específicamente los aminoácidos glutamina (Gln), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu) o prolina (Pro), involucrados en la ruta de asimilación de nitrógeno; mientras que la solicitud emplea y modifica la regulación del gen de la nitrato reductasa a partir de una modificación postraducciona que consiste en una sustitución de aminoácidos en la posición 523 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, con el propósito de reducir los niveles de nitrato en hojas de tabaco.

No es posible evidenciar o atribuir un efecto técnico a una mutación de sustitución en la posición 523 de una Ser (S) por cualquier aminoácido en el polipéptido de la enzima nitrato reductasa (NR) caracterizado por la SEQ ID NO: 4, tal y como se reclama en la reivindicación independiente. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica. Adicionalmente, el documento D1 al igual que la presente solicitud, divulga las enseñanzas que permiten 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 método para la producción de un producto de tabaco reducido en niveles de nitrato y nitrosaminas (TSNAs) divulgado en el documento D1, para proporcionar un método de producción alternativo de un producto de tabaco?

Sin embargo, la utilización de la nitrato reductasa como un 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 postraducciona que existe sobre esta enzima en células vegetales (Pág. 1085, Sección: *Abstract*; Págs. 1092 – 1093, Sección: *Materials and Methods*, Subsección: *Plant Material*).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría las plantas de tabaco modificadas con la nitrato reductasa desregulada del documento D2, en el método para la producción de un producto de tabaco reducido en niveles de nitrato y nitrosaminas (TSNAs) divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 20 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 22 a 25 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2013/140155	1, 3, 5 a 19, 20, 22 a 25	Nivel Inventivo
D2	Lea, U. S. <i>et al.</i> <i>Plant Physiology</i> ,	1, 3, 5 a 19, 20, 22 a 25	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio modificado

El solicitante afirma que “(...) señalo que una persona normalmente versada en la materia apreciará que el sitio de fosforilación presente en la posición 523 del polipéptido de la enzima nitrato reductasa se elimina cuando el residuo de serina es reemplazado por cualquier otro aminoácido. Lo anterior ocurre debido a que la enzima quinasa actúa preferencialmente sobre el grupo -OH presente en las cadenas laterales del residuo serina, de esta manera una sustitución por cualquier aminoácido diferente a Ser generará que dicho sitio de fosforilación se pierda. Esto es consistente con las enseñanzas de las páginas 36 (líneas 15 a 18), 39 (línea 24), 40 (líneas 1 a 3) de la presente solicitud, en donde se establece que el objetivo de la mutación de sustitución en la posición 523 es eliminar dicho sitio de fosforilación (...)”.

Al respecto, es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el residuo de serina en la posición 523 del polipéptido de la enzima nitrato reductasa **NO** puede ser remplazado por cualquier aminoácido, debido a que tal y como lo indica el mismo solicitante, las enzimas quinasas son muy específicas y actúan preferiblemente sobre el grupo hidroxilo de las cadenas laterales, pero vale aclarar, que no solo de la serina (Ser), como lo plantea el solicitante en la presente comunicación, sino también en la treonina (Thr), un aminoácido polar sin carga, que comprende al igual que la Ser un grupo hidroxilo en la cadena lateral, en donde la quinasa puede catalizar la fosforilación de dicho radical. En este sentido, es oportuno decir, que es precisamente por su selectividad que dichas enzimas son reconocidas como enzimas “*Serina/Treonina proteína quinasa*” ³. En consecuencia, es evidente que en el caso de que se efectuara una mutación de una Ser por una Thr en la posición 523 de la enzima nitrato reductasa (NR), no sería posible evitar la acción de Serina/Treonina proteína quinasa y se catalizaría la fosforilación del grupo hidroxilo de la Thr en la NR, es decir que dicha enzima estaría regulada para incrementar los niveles de nitrito propiciando la formación de nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA). Por lo tanto, el producto de tabaco reivindicado sería ineficaz e inapropiado para resolver el problema técnico planteado en la presente solicitud relacionado con la reducción de los niveles de nitrato libre en hojas, cuyos niveles determinan la formación y producción de compuestos carcinogénicos (TSNAs) en la variedad de tabaco *Burley*.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de

3 Nelson, D. L., Cuchillo Foix, C. M., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger: Principios de Bioquímica* (4a. ed.). Barcelona: Omega.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

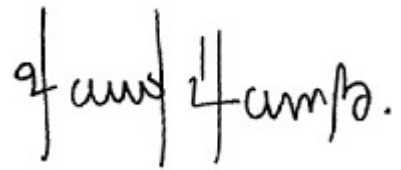
Oficio N° **6729** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0004076		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/071919		23 de septiembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
26/09/2014				X					
Solicitante									
PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A., NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	4	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 3, 5 a 25					
Palabras clave utilizadas				Tobacco, nitrosamines (TSNAs), modified tobacco plants, reducing TSNAs levels, nitrate reductase enzyme, S523D, burley tobacco.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/82, A24B 15/24, A01H 5/12					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	CO15139620	18/06/2015	-	-			A		
	CO15239165	07/10/2015	-	-			A		
ISA/EPO	WO/2013/140155	26/09/2013	1, 3, 5 a 19, 20, 22 a 25.	Pág. 1, Líneas 9 a 12 - Pág. 15, líneas 5 a 8 - Pág. 18, Líneas 33 a 35 - Pág. 19, Líneas 1 a 7 - Pág. 24, líneas 9 a 15 - Pág. 27, Ejemplo: 3 - Pág. 35, Rv. 10 y 11 - Pág. 37, Reiv. 26, 27 y 29.			Y		
	WO/2008/070274	12/06/2008	-	-			A		
	Lea, U. S. <i>et al.</i> , 2006.	03/02/2006	1, 3, 5 a 19, 20, 22 a 25.	Pág. 1085, Sección: Abstract; Pág. 1092 – 1093, Sección: Materials and Methods, Subsección: Plant Material.			Y		
	Nussaume, L. <i>et al.</i> , 1995.	01/05/1995	-	-			A		
	Lewis, R. S. <i>et al.</i> , 2010.	01/12/2010	-	-			A		
Patbase	EP0283338	21/09/1988	-	-			A		
	US/2002/174874	28/11/2002	-	-			A		
	US/2005/121046	09/06/2005	-	-			A		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6729 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004076

	US/2005/015828	20/01/2005	-	-	A
	US/2008/176304	24/07/2008	-	-	A
	US/2009/239285	24/09/2009	-	-	A
	US/2014/190499	10/07/2014	-	-	A
	WO13/035505	14/03/2013	-	-	A
STNext	Lu, J. <i>et al.</i> , 2016.	23/01/2016	-	-	X, P
	Liang, S. <i>et al.</i> , 2013.	15/01/2013	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Lea, U. S. <i>et al.</i> , 2006. Posttranslational regulation of nitrate reductase strongly affects the levels of free amino acids and nitrate, whereas transcriptional regulation has only minor influence. PLANT PHYSIOLOGY, 20060301 American Society of Plant Physiologists, Rockville, Md, USA. Vol: 140, Nr: 3, Page(s): 1085 – 1094.				
	Nussaume, L. <i>et al.</i> , 1995. Post-transcriptional regulation of nitrate reductase by light is abolished by an N-terminal deletion. The Plant Cell, 19950501 American Society of Plant Biologists, US. Vol: 7, Nr: 5, Page(s): 611 – 621.				
	Lewis, R. S. <i>et al.</i> , 2010. Three nicotine demethylase genes mediate nornicotine biosynthesis in Nicotiana tabacum L.: Functional characterization of the CYP82E10 gene. PHYTOCHEMISTRY, 20101201 PERGAMON PRESS, GB. Vol: 71, Nr: 17-18, Page(s): 1988 – 1998.				
	Lu, J. <i>et al.</i> , 2016. Expression of a constitutively active nitrate reductase variant in tobacco reduces tobacco-specific nitrosamine accumulation in cured leaves and cigarette smoke. Plant Biotechnology Journal (2016) 14, pp. 1500–1510.				
	Liang, S. <i>et al.</i> , 2013. Application of exogenous substances reduces tobacco specific nitrosamines content by regulating biosynthesis of nicotine and nitrite in burley tobacco. Acta Physiol Plant. DOI 10.1007/s11738-013-1335-5.				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 02/07/2019					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					