

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 17 de noviembre de 2016, con el N° NC2016/0004215, por PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "REDUCCIÓN DE LA CONVERSIÓN DE NICOTINA A NORNICOTINA EN PLANTAS", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2015/060124 del 7 de mayo de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 789 el 10 de abril de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10337, notificado el 27 de agosto de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2016/0004215 el 02 de enero de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 16 que reemplaza las originalmente presentada. Sin embargo, por medio del Oficio N° 9483 se requirió el pago correspondiente a la tasa para el examen de patentabilidad de acuerdo a lo establecido por el numeral 1.2.2.4 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia, puesto que dicho capítulo reivindicatorio comprendía materia que no había sido objeto de estudio. Pese a ello, el solicitante no dio respuesta al requerimiento y, por lo tanto, esta Oficina se pronunciará sobre las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2016/0004215 el 18 de julio de 2018.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2016/0004215 el 18 de julio de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de reducir los niveles de nor nicotina en plantas de tabaco, producidos durante la etapa de curado, disminuyendo así los niveles de metabolitos de nor nicotina, tales como la nitrosamina denominada N-nitrosonicotina (NNN).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una secuencia aislada correspondiente a un gen que codifica para una variante de la nicotina N-desmetilasa (NND3) del género *Nicotiana*, así como la modificación de la expresión del gen o de la proteína codificada para modular los niveles de una o más nitrosaminas en tabaco, un método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nor nicotina y/o NNN, y un método para producir material vegetal curado con niveles reducidos de nor nicotina.

6.2 Excepción a la Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (c))

En virtud de lo dispuesto en el artículo 20, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“No serán patentables: (...) c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos”*.

El objeto de las reivindicaciones 1 – 11 no es patentable de acuerdo con el art. 20 Decisión 486 literal c), toda vez que las reivindicaciones en mención, se refieren indiscutiblemente a células vegetales, plantas o partes de la misma las cuales tienen potencial de generar una planta completa, y productos finales que comprenden dichas partes o células vegetales. Aunque dichas células sean transgénicas, no son susceptibles de patentabilidad.

6.3 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”*.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

- La reivindicación 12 no es clara, porque:
 - menciona el término “*compredeen*”, el cual este Despacho interpreta como un error tipográfico.
 - menciona la expresión “*(...) un RNA transgénico antisentido (...)*”, término que no corresponde con el lenguaje técnico del campo de la solicitud.

6.4 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de mayo 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:

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20140076339	<i>“Methods of reducing tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) and/or improving leaf quality in tobacco”</i>	20 de marzo de 2014
D2	WO2009064771	<i>“Alteration of tobacco alkaloid content through modification of specific cytochrome p450 genes”</i>	22 de mayo de 2009
D3	WO2011088180	<i>“Compositions and methods for minimizing nornicotine synthesis in tobacco”</i>	01 de julio de 2011

El documento D1¹ divulga métodos para evitar la formación de nitrosaminas específicas de tabaco (TSNAs, *Tobacco-Specific Nitrosamines*) y/o mejorar la calidad de hoja durante el curado de tabaco (Resumen, reivs. 1 a 28)

El documento D2² divulga composiciones y métodos para reducir los niveles de nornicotina y sus metabolitos, como NNN (N'-nitrosonornicotina) en plantas del genero *Nicotiana*, a través de la inhibición de la expresión o de la función de una citocromo P450 involucrada en la conversión metabólica de nicotina a nornicotina (Pág. 74, Reivs. 1 a 76).

El documento D3³ divulga composiciones y métodos para disminuir la síntesis de nornicotina y sus metabolitos en plantas de tabaco, o parte de estas, a través de mutagénesis en uno o más de los genes conocidos para la nicotina N-desmetilasa, permitiendo así producir plantas de tabaco caracterizadas por su baja tasa de conversión de nicotina a nornicotina (resumen).

6.5 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 12 consiste en: *“Un método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, dicho método comprende las etapas de: a) proporcionar una célula vegetal que comprende un polinucleótido que comprendeen una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene entre el 96 % y 100% de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2; b) insertar un RNA transgénico antisentido que tiene una secuencia complementaria a una porción de polinucleótidos en una célula vegetal de tabaco para crear una célula vegetal trasngénica de tabaco; y c) cultivar una planta a partir de la célula, medir el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante, en donde una disminución en el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante en comparación con una planta de tabaco control es indicativo de que los niveles de nornicotina y/o NNN en dicha planta de tabaco mutante se han reducido.”* (Radicado N°. NC2016/0004215 del 18 de julio de 2018).

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

Características esenciales	D2	D3
Un método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, dicho método comprende las etapas de:	Un método para reducir la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de <i>Nicotiana</i> , que comprende los pasos de (Pág. 74, Reiv. 59)	Un método para reducir los niveles de nornicotina, o reducir la tasa de conversión de nicotina a nornicotina (Pág. 7, Reiv. 22)

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/30/f2/9a/b777e97a1e41c0/US20140076339A1.pdf>

²<https://register.epo.org/application?documentId=EOVYGR3N2838FI4&number=EP08848773&lng=en>

³<https://register.epo.org/application?documentId=ER0Y52WG2785FI4&number=EP11701711&lng=en>

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

a) proporcionar una célula vegetal que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene entre el 96 % y 100% de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2;	proporcionar una célula vegetal de una planta de <i>Nicotiana</i> (Pág. 74, Reiv. 59)	proporcionar una célula vegetal de una planta de tabaco (Pág. 44, Ejemplo 2; Pág. 7, Reiv. 22)
b) insertar un RNA transgénico antisentido que tiene una secuencia complementaria a una porción de polinucleótidos en una célula vegetal de tabaco; y	transformar una planta de <i>Nicotiana</i> con un constructo de ácido nucleico que comprende un promotor ligado operativamente a un ácido nucleico que tiene una primera secuencia que comprende 100bp a 300bp de SEQ ID NO:1, 3, o 4 capaz de formar un RNA de doble hebra con la primera secuencia (Pág. 74, Reiv. 59).	es reconocido que polipéptidos de nicotina desmetilasa pueden ser inhibidos por cualquier método conocido en el arte, incluyendo supresión sentido y antisentido, RNAi, mutagénesis (Pág. 14, Líneas 16 – 25)
c) cultivar una planta a partir de la célula, medir el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante	cultivar una planta de la célula, medir la composición de alcaloides para determinar la reducción de nornicotina (Pág. 53, Ejemplo 1).	una planta control proporciona un punto de referencia para medir los cambios de los fenotipos. Las medidas de cambio en el fenotipo pueden ser medidas en cualquier momento en una planta o parte de esta, cambios en el fenotipo pueden ser medidos determinando la tasa de conversión de nicotina a nornicotina (Pág. 34, Líneas 4 a 23).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano al método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, definido en la reivindicación 12, porque divulga un método para reducir la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de tabaco o *Nicotiana*, que comprende los pasos de proporcionar una célula vegetal, transformar dicha célula con un constructo que comprende un RNA interferente para un gen de una nicotina N-desmetilasa funcional, y evaluar la reducción de la nornicotina a través del análisis de la composición de alcaloides en el material transformado (Pág. 74, Reiv. 59; Pág. 53, Ejemplo 1). Se resalta que, el gen NND3 debe necesariamente estar presente en el genoma de la variedad *Burley* empleada en el método del documento D2. Toda vez que, tal y como lo expresa la descripción de la solicitud este gen fue identificado en *Nicotiana tabacum*. (Pág. 4, Sección: Breve descripción de la invención; Pág. 121, Ejemplo 1).

La diferencia entre el método definido en la reivindicación 12 y el método para reducir la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de *Nicotiana* divulgado en el documento D2, consiste en que el método de la solicitud explica que la célula vegetal de tabaco empleada comprende el gen NND3, al mencionar: “*un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene entre el 96 % y 100% de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2*”.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de incluir el gen NND3 como blanco para el silenciamiento por RNA interferente de una nicotina N-desmetilasa funcional en una célula vegetal de tabaco, toda vez que el documento D2 logra igualmente con la

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

inhibición de los genes CYP82E4 y CYP82E5, una tasa de conversión de $\approx 0.5\%$ (Pág. 65, Líneas 16 – 23; reiv. 25); asimismo, se resalta que el silenciamiento de NND3 no condujo al solicitante a reducir la conversión de nicotina a nornicotina más allá de los niveles de los controles LC (*low-converter*), los cuales corresponden a un material TN90 e4e4/e5e5/e10e10, con tasas de conversión $\approx 0.5\%$ (ver Figura 2b).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método divulgado en el documento D2, para proporcionar un método alternativo de reducción de los niveles de conversión de nicotina a nornicotina en plantas de tabaco?”

Sin embargo, la identificación, aislamiento y caracterización de nuevos genes que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco y candidatos para el desarrollo de materiales o variedades de tabaco con bajos niveles de conversión de nicotina a nornicotina (LC, *low-converter*), ya habían sido divulgados en el documento D3, el cual divulga un método para reducir los niveles de nornicotina, o reducir la tasa de conversión de nicotina a nornicotina en plantas de tabaco, a través de la inhibición adicional del gen CYP82E10 y del desarrollo de un material e4e4/e5e5/e10e10 con una tasa de conversión de $\approx 0.5\%$ (Pág. 7, Reiv.18), y métodos para la identificación, aislamiento y caracterización de nuevos genes homólogos a diferentes miembros de la súper-familia CYP82E, (p.e. CYP82E2, CYP82E4, CYP82E5, y CYP82E10), que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco (Págs. 43 – 47, Ejemplos 1 – 2). Se resalta que, el gen NND3 debe necesariamente estar presente en el genoma de las variedades empleadas en el método del documento D3 aquí descrito, DH98-325-6 y TN90, toda vez que, tal y como lo divulga la descripción de la solicitud este gen fue identificado en *Nicotiana tabacum* (Pág. 4, Sección: Breve descripción de la invención; Pág. 121, Ejemplo 1)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, combinaría los métodos de identificación de genes candidatos y desarrollo de plantas de tabaco LC del documento D3, con el método del documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 13 y 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al método de la reivindicación 12, por lo cual se consideran que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 15 consiste en: “Un método para producir material vegetal curado con niveles reducidos de nornicotina en ellos en comparación con un material vegetal control o niveles reducidos de al menos NNN en ellos en comparación con un material vegetal control o una combinación de estos; el método comprende las etapas de: (a) proporcionar una planta de conformidad con la reivindicación 9 o el material vegetal de conformidad con la reivindicación 10; y (b) curar el material vegetal durante un período de tiempo de manera que los niveles de al menos nornicotina o NNN sean menores que en un material vegetal curado control.” (Radicado N°. NC2016/0004215 del 18 de julio de 2018).

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

Características esenciales	D1	D3
Un método para producir material vegetal curado; el método comprende las etapas de:	Métodos para curar tabaco que reduce los niveles de nitrosaminas específicas de tabaco o TSNAs y/o mejora la	Un método para producir material de tabaco curado (Pág. 39, Líneas 1 – 18)

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

	calidad de hoja (Pág. 1, Párrs. [0004] – [0008]).	
(a) proporcionar una planta de conformidad o el material vegetal que se caracteriza por que comprende “ <i>un polinucleótido con una secuencia con entre 96% y 100% de identidad con la sec. con núm. de ident.:2</i> ”; y	típicamente incluye alojar o almacenar tabaco cosechado en un granero de curado (Pág. 1, Párrs. [0004] – [0008])	proporcionar una planta de tabaco (Pág. 44, Ejemplo 2; Pág. 7, Reiv. 22)
(b) curar el material vegetal durante un período de tiempo	Curar el tabaco bajo condiciones específicas, las cuales comprenden aumentar la temperatura y disminuir el porcentaje de humedad relativa (Pág. 1, Párrs. [0004] - 0008]), por un periodo de tiempo medido en semanas (Págs. 5 – 6, Ejemplo 4, Párrs. [0069] – [0070])	curar el material vegetal (Pág. 39, Líneas 1 – 18)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al método para producir material vegetal curado, definido en la reivindicación 15, porque divulga métodos de curado de tabaco que reducen los niveles de nitrosaminas específicas de tabaco (TSNAs, *Tobacco-Specific Nitrosamines*), entre las cuales están, la NNN (N'-nitrosonornicotine), la NNK (4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone), la NAT (N'-nitrosoanatabine) y la NAB (N'-nitrosoanabasine), alojando el tabaco cosechado en un granero de curado y bajo condiciones y tiempos específicos (Pág. 1, Párrs. [0004] – [0008]; Págs. 5 – 6, Ejemplo 4, Párrs. [0069] – [0070]).

La diferencia entre el método definido en la reivindicación 15 y el método para curar tabaco que reduce los niveles de nitrosaminas específicas de tabaco divulgado en el documento D1, consiste en que el método de la solicitud explica que la planta de tabaco empleada comprende el gen NND3, al mencionar: “*un polinucleótido con una secuencia con entre 96% y 100% de identidad con la sec. con núm. de ident.:2*”, y que “*comprende un RNA transgénico antisentido que tiene una secuencia complementaria*” a dicho gen.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de incluir el gen NND3 como blanco para el silenciamiento por RNA interferente de una nicotina N-desmetilasa funcional en una planta de tabaco para la producción de tabaco curado, toda vez que el documento D1 logra igualmente producir material de tabaco curado caracterizado porque reduce los niveles de nitrosaminas específicas de tabaco.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “*¿cómo modificar el método divulgado en el documento D1, para proporcionar un método alternativo de producción de material curado de tabaco?*”

Sin embargo, la identificación, aislamiento y caracterización de nuevos genes que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco y candidatos para el desarrollo de materiales o variedades de tabaco con bajos niveles de conversión de nicotina a nornicotina (LC, *low-converter*), y que resultan ser apropiados para el desarrollo de material curado de tabaco, ya habían sido divulgados en el documento D3, el cual divulga un método para reducir los niveles de nornicotina, o reducir la tasa de conversión de nicotina a nornicotina en plantas de tabaco para la producción de material curado de tabaco, a través de la inhibición adicional del gen CYP82E10 y del desarrollo de un material *e4e4/e5e5/e10e10* con una tasa de conversión de ≈0.5% (Pág. 7, Reiv. 18; Pág.

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

39, Líneas 1 – 18), y métodos para la identificación, aislamiento y caracterización de nuevos genes homólogos a diferentes miembros de la súper-familia *CYP82E*, (p.e. *CYP82E2*, *CYP82E4*, *CYP82E5*, y *CYP82E10*), que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco (Pág. 43 – 47, Ejemplo 1 – 2; Pág. 39, Líneas 1 – 18). Se resalta que, el gen *NND3* debe necesariamente estar presente en el genoma de las variedades empleadas en el método del documento D3 aquí descrito, DH98-325-6 y TN90, toda vez que, tal y como lo divulga la descripción de la solicitud este gen fue identificado en *Nicotiana tabacum* (Pág. 4, Sección: Breve descripción de la invención; Pág. 121, Ejemplo 1)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia combinaría el material de tabaco con bajos niveles de conversión de nicotina a nor nicotina del documento D3, con el método para producir material curado del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 16 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

6.6 Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con respecto a la materia no patentable

El señor solicitante afirma que: *“El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 1 a 11 no eran materia de patentabilidad de acuerdo con el art. 20 D 486, literal c).*

Con respecto a la objeción del Examinador es preciso aclarar que las antiguas reivindicaciones 1 a 11 se han eliminado, en consecuencia, ninguna de las reivindicaciones presentadas, reclaman una planta u otra materia relacionada con excepción de patentabilidad. Así, tomando como punto de partida el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial se da por superada esta objeción”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, dado que, el solicitante no dio respuesta al Oficio 9483, el cual requería el pago del examen de patentabilidad para el estudio de la nueva materia reclamada en el capítulo reivindicatorio N° NC2016/0004215 el 02 de enero de 2019. Esta Oficina se pronuncia sobre las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2016/0004215 el 18 de julio de 2018.

Por otra parte, se aclara que las reivindicaciones 1 a 11 no son objeto de patentabilidad, toda vez que el fundamento legal para no considerar la materia reclamada como patentable, está determinada con la excepción a la patentabilidad consagrada en el art. 20 literal c) de la Decisión 486, que señala *“las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos”*, y no con las exclusiones a la patentabilidad consagradas en el artículo 15 literal b) Decisión 486, señala que *“el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural”*. Por lo anterior, cabe reiterar que, cualquier parte de la planta sea o no modificada no es objeto de patentabilidad según el art. 20 literal c) de la Decisión 486.



Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

Argumentos con respecto a la falta de claridad

El solicitante menciona que *“1. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 1) estaba escrita de manera redundante por mencionar de manera repetida la expresión “comprende”. Respecto a lo anterior es preciso mencionar que con el único fin de agilizar el trámite la segunda palabra “comprende” fue remplazada por “incluye”. Así las cosas, se da por superada esta objeción.*

2. El Examinador ha señalado que la antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 1) carecía de claridad por presentar un error tipográfico. Al respecto es preciso mencionar que dicho error ha sido corregido al remplazar la palabra objetada por “incluye”. De esta manera se da por superada esta objeción.

3. El Examinador ha sugerido reemplazar la expresión “un RNA transgénico antisentido”. A fin de atender la sugerencia del Examinador se ha remplazado dicha expresión por “un ARN de interferencia transgénico”. De esta manera se da por superada la objeción a este respecto.

4. Con respecto a la objeción del examinador en contra de la claridad de la antigua reivindicación 13 por usar el término “preferentemente”, se desea poner de presente que, tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, dicha expresión ha sido eliminada y por tanto esta objeción se entiende como superada.

5. El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 13 argumentando que la expresión en “uno o más genes de nicotina N-desmetilasas adicionales” no era clara ni estaba sustentada en la descripción. Respecto a lo anterior es preciso mencionar que, el fragmento objetado ha sido eliminado de dicha reivindicación y, por tanto, la reivindicación mencionada es clara y está soportada en la descripción. Teniendo en cuenta lo anterior, se da por superada esta objeción.”

Esta Oficina reitera que, dado que, el solicitante no dio respuesta al Oficio 9483, el cual requería el pago del examen de patentabilidad para el estudio de la nueva materia reclamada en el capítulo reivindicatorio N° NC2016/0004215 el 02 de enero de 2019. Esta Oficina se pronuncia sobre las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2016/0004215 el 18 de julio de 2018. Por lo anterior, persisten las objeciones expuestas anteriormente relacionadas con el artículo 30 de la Decisión 486.

Argumentos con respecto al examen de patentabilidad Nivel inventivo

El solicitante sostiene que *“El Examinador afirma que las reivindicaciones 12 a 14 (nuevas reivindicaciones 1 a 3), actualmente en trámite, no son inventivas en vista de D2 (WO2009/064771) cuando se combina con D3 (WO 2011/088180). Por otra parte, el Examinador considera que las reivindicaciones 15 y 16 (nuevas reivindicaciones 12 y 13) también son obvias en vista de D1 (US 2014076339) cuando se combinan con D3. Respecto a lo anterior se desea respetuosamente manifestar nuestro desacuerdo. En particular las reivindicaciones presentadas junto con el presente memorial deben ser consideradas nuevas e inventivas teniendo en cuenta el método problema solución que se plantea a continuación:*

D2 se refiere a un método para reducir el nivel de nornicotina y su metabolito, N'-nitrosornicotina (NNN) en plantas de tabaco al inhibir la expresión o función de la nicotina enzimas desmetilasas CYP82E5v2 y CYP82E4v2. La inhibición se logró mediante



Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

la introducción de mutaciones en las proteínas, lo que resulta en una reducción de la conversión metabólica de nicotina a norcicotina en ~ 0.5% en hojas en comparación con el control de baja conversión (TN90 LC) (Tabla 7 de D2). D2 se considera como la técnica anterior más cercana porque describe la combinación de características que constituyen el punto de partida más prometedor para un desarrollo en la dirección de la invención.

Por su parte, la nueva reivindicación 1 difiere de D2 porque comprende una célula vegetal que incluye un polinucleótido que tiene una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene una identidad de 96% a 100% con la SEC ID NO: 2 (es decir, la proteína NND3). Además, cabe la pena resaltar que la proteína NND3 es inhibida por el ARN de interferencia, en lugar de mutagénesis, así como se menciona claramente en el paso (b) de la nueva reivindicación 1.

(...)

Teniendo en cuenta lo anterior, y si se planteara el problema técnico como lo ha sugerido el Examinador: ¿cómo proporcionar un método alternativo ara reducir los niveles de norcicotina y/o NNN en plantas de tabaco?

A partir de D2, la persona experta habría tenido muchas maneras diferentes de reducir los niveles de norcicotina y / o NNN en plantas de tabaco. Sin embargo, consideramos que ninguno de los documentos citados anteriormente, llevarían a una persona versada en la materia a plantear un método como el reivindicado.

El examinador argumenta que un experto en la materia habría identificado la proteína NND3 basándose en los métodos enseñados por D3. Al respecto, deseamos respetuosamente manifestar nuestro desacuerdo. Si así fuera el caso, la proteína habría sido descrita en D3; sin embargo, D3 solo enseña una forma general para la identificación de genes. En este sentido, se llama la atención del Examinador sobre el hecho que la identificación de un nuevo gen requiere una gran cantidad de trabajo experimental. Incluso, si la persona experta hubiera identificado un gen similar a la nicotina Ndesmetilasa descrito en D3, el gen podría no poseer necesariamente alguna actividad de conversión de nicotina. Como es bien sabido en la técnica, la función de la familia del citocromo P450 no se puede inferir por la homología, ya que algunos aminoácidos de diferencia son suficiente para cambiar o mitigar la especificidad del sustrato (primer párrafo del Ejemplo 2 de la presente solicitud). Por ejemplo, la Tabla 3 de D2 muestra varios miembros de la familia nicotina N-desmetilasa; Sin embargo, CYP82E5v2 y CYP82E4v2 son las únicas proteínas representadas que tienen actividad nicotina desmetilasa, de acuerdo con D2”.

Cabe aclarar en primer lugar que, dado que, el solicitante no dio respuesta al Oficio 9483, el cual requería el pago del examen de patentabilidad para el estudio de la nueva materia reclamada en el capítulo reivindicatorio N° NC2016/0004215 el 02 de enero de 2019. Esta Oficina se pronuncia sobre las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2016/0004215 el 18 de julio de 2018.

En segundo lugar, el solicitante mediante el capítulo reivindicatorio radicado N° NC2016/0004215 del 18 de julio de 2018 realizó una limitación en el porcentaje de identidad definiendo que la secuencia tiene entre un 96% y 100% de identidad con la secuencia con la sec. con núm. de ident.:2. Por lo anterior, esta Oficina realizó el respectivo examen de patentabilidad al método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de norcicotina y/o NNN que comprende las etapas de a)proporcionar una célula vegetal que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene entre el 96 % y 100% de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2; b) insertar un RNA transgénico antisentido que tiene una secuencia complementaria a una porción de policucleótidos en una célula vegetal de tabaco para crear una célula vegetal transgénica de tabaco; y c) Cultivar una planta a partir de la célula, medir el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante, en donde una disminución en el nivel de nornicotina y/o NNN en la planta de tabaco mutante en comparación con una planta de tabaco control es indicativo de que los niveles de nornicotina y/o NNN en dicha planta de tabaco mutante se han reducido. Donde el documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano al método para preparar una planta de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, definido en la reivindicación 12, porque divulga un método para reducir la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de tabaco o *Nicotiana*, que comprende los pasos de proporcionar una célula vegetal, transformar dicha célula con un constructo que comprende un RNA interferente para un gen de una nicotina N-desmetilasa funcional, y evaluar la reducción de la nornicotina a través del análisis de la composición de alcaloides en el material transformado (Pág. 74, Reiv. 59; Pág. 53, Ejemplo 1). La diferencia identificada entre el documento D2 y la reivindicación 12 de la solicitud es que dicha reivindicación proporciona una célula vegetal que comprende una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional que tiene entre el 96 % y 100% de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.:2 (gen NND3).

Ahora bien, no se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de incluir el gen NND3 como blanco para el silenciamiento por RNA interferente de una nicotina N-desmetilasa funcional en una célula vegetal de tabaco, toda vez que el documento D2 logra igualmente con la inhibición de los genes CYP82E4 y CYP82E5, una tasa de conversión de $\approx 0.5\%$ (Pág. 65, Líneas 16 – 23;); asimismo, se resalta que el silenciamiento de NND3 no condujo al solicitante a reducir la conversión de nicotina a nornicotina más allá de los niveles de los controles LC (low-converter), los cuales corresponden a un material TN90 e4e4/e5e5/e10e10, con tasas de conversión $\approx 0.5\%$ (ver Figura 2b).

Por lo anterior, el problema técnico objetivo se formula así: ¿Cómo modificar el método divulgado en el documento D2, para proporcionar un método alternativo de reducción de los niveles de conversión de nicotina a nornicotina en plantas de tabaco?

Sin embargo, el documento D3 divulga la identificación, aislamiento y caracterización de nuevos genes que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco y candidatos para el desarrollo de materiales o variedades de tabaco con bajos niveles de conversión de nicotina a nornicotina (LC, *low-converter*). El método identifica, aísla y caracteriza nuevos genes homólogos a diferentes miembros de la súper-familia CYP82E, (p.e. CYP82E2, CYP82E4, CYP82E5, y CYP82E10), que codifican para *nicotina-N-desmetilasas* funcionales en tabaco (Págs. 43 – 47, Ejemplos 1 – 2). Dado que, el solicitante manifiesta que, si hubiera sido obvia la invención el documento D3 habría descrito la proteína NND3, esta Oficina resalta que, el gen NND3 debe necesariamente estar presente en el genoma de las variedades empleadas en el método del documento D3 aquí descrito, DH98-325-6 y TN90, toda vez que, tal y como lo divulga la descripción de la solicitud este gen fue identificado en *Nicotiana tabacum* (Pág. 4, Sección: Breve descripción de la invención; Pág. 121, Ejemplo 1). Asimismo, dicho documento divulga el método para reducir los niveles de nornicotina o reducir la tasa de conversión de nicotina a nornicotina en plantas de tabaco a través de la inhibición adicional del gen CYP82E10 y del desarrollo de un material e4e4/e5e5/e10e10 con una tasa de conversión de $\approx 0.5\%$ (Pág. 7, Reiv.18).

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

Por otra parte, el solicitante indica que *“Por su parte, la nueva reivindicación 1 difiere de D2 porque comprende una célula vegetal que incluye un polinucleótido que tiene una secuencia que codifica una nicotina N-desmetilasa funcional y que tiene una identidad de 96% a 100% con la SEC ID NO: 2 (es decir, la proteína NND3). Además, cabe la pena resaltar que la proteína NND3 es inhibida por el ARN de interferencia, en lugar de mutagénesis, así como se menciona claramente en el paso (b) de la nueva reivindicación 1”*.

Al respecto, esta Oficina advierte que, el documento D2 también emplea el silenciamiento de genes por medio de RNA interferente puesto que dicho documento divulga un método para reducir la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de tabaco o *Nicotiana*, que comprende los pasos de proporcionar una célula vegetal, transformar dicha célula con un constructo que comprende un RNA interferente para un gen de una nicotina N-desmetilasa funcional (Pág. 74, Reiv. 59; Pág. 53, Ejemplo 1).

Ahora bien, con relación al argumento que menciona lo siguiente: *“Incluso, si la persona experta hubiera identificado un gen similar a la nicotina N-desmetilasa descrito en D3, el gen podría no poseer necesariamente alguna actividad de conversión de nicotina. Como es bien sabido en la técnica, la función de la familia del citocromo P450 no se puede inferir por la homología, ya que algunos aminoácidos de diferencia son suficiente para cambiar o mitigar la especificidad del sustrato (primer párrafo del Ejemplo 2 de la presente solicitud). Por ejemplo, la Tabla 3 de D2 muestra varios miembros de la familia nicotina N-desmetilasa; Sin embargo, CYP82E5v2 y CYP82E4v2 son las únicas proteínas representadas que tienen actividad nicotina desmetilasa, de acuerdo con D2”*

Se afirma que, el mismo capítulo descriptivo enseña la implementación de una metodología que permite la identificación, aislamiento y caracterización de genes homólogos a otros ya ampliamente conocidos en el estado del arte, por tener actividad nicotina N-desmetilasa; en otras palabras, los genes identificados en el genoma del tabaco a través de este tipo de estrategia, estarán asociados a la característica o función de la súper-familia o familia génica que haya sido empleada, razón por la que, a diferencia de lo señalado por el solicitante, si sería posible predecir su efecto biológico. Aunado a lo ya mencionado, los documentos citados (D2 y D3), implementan la misma estrategia de identificación de genes candidatos en busca de blancos para reducir la conversión de nicotina a nornicotina, y de dicha manera desarrollar materiales de tabaco con características mejoradas.

Por otra parte, el solicitante sostiene que *“De igual manera, en la Figura 1 de la presente solicitud se muestra que la proteína NND3 se expresa en flores, cápsulas y raíces, pero no en hojas. Este patrón de expresión de la nicotina N-desmetilasa es muy diferente de otros similares conocidos en la técnica.*

En particular, como se evidencia en el Ejemplo 3 de la presente solicitud, el silenciamiento de este gen conduce a una reducción significativa de la conversión metabólica de nicotina a nornicotina en flores En la Acción oficial, el Examinador intentó comparar los resultados de D2 con los de la presente solicitud. Sin embargo, consideramos que los resultados no son comparables en el sentido de que D2 solamente describe la conversión de nicotina en hojas. Dado que NND3 no se expresa en hojas, se espera que la conversión de nicotina en las hojas es casi igual, incluso si la proteína está silenciada.

(...)

Además, como se discutió anteriormente, la proteína NND3 de la presente solicitud no se expresa en hojas. Esta suele ser una de las principales preocupaciones en el campo, ya

Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

que las hojas de tabaco son los ingredientes principales para fabricación de cigarrillos. Como resultado, es común estudiar solo los perfiles de expresión para las proteínas en las hojas (por ejemplo, Tabla 5 de D2). En ausencia del conocimiento de que la proteína NND3 es en realidad abundante en flores y raíces, afirmamos que la persona experta no tendría la motivación para inhibir su expresión o actividad”.

Al respecto, esta Oficina resalta que, el gen NND3 debe necesariamente estar presente en el genoma de la variedad *Burley* empleada en el método del documento D2. Toda vez que, tal y como lo expresa la descripción de la solicitud este gen fue identificado en *Nicotiana tabacum* (Pág. 4, Sección: Breve descripción de la invención; Pág. 121, Ejemplo 1). Ahora bien, como el solicitante lo indica las hojas de tabaco son los ingredientes principales para fabricación de cigarrillos y dado que, en las hojas no hay expresión de NND3, no habría necesidad ni efecto en silenciar dicho gen en las hojas. Asimismo, como se relacionó anteriormente, el documento D2 también produce plantas de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN, donde se reduce la conversión de nicotina a nornicotina en una planta de tabaco o *Nicotiana tabacum*. Los productos producidos en el documento D2 incluyen, pero no se limitan a, pipa, cigarrillos, cigarros, tabaco para mascar en cualquier forma, incluida la hoja de tabaco.

Por último, el solicitante añade que *“Quisiéramos añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era -posible de desarrollarse-, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es –mejor que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.”*

Con relación al argumento anterior, esta Oficina le asiste la razón al solicitante con relación al artículo 18 de la Decisión 486 y su respectiva interpretación. Sin embargo, teniendo en cuenta el método problema solución como se analizó en párrafos anteriores la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a combinar los métodos de identificación de genes candidatos y el desarrollo de plantas de tabaco LC del documento D3, con el método para preparar plantas de tabaco con niveles reducidos de nornicotina y/o NNN del documento D2. Asimismo, se reitera que, como el solicitante lo menciona no hay expresión de NND3 en las hojas de tabaco y dichas hojas son esencialmente la materia prima para la producción de cigarrillos, cigarros, entre otros productos. Por lo anterior, no habría necesidad ni efecto en silenciar dicho gen en otras partes de la planta.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “REDUCCIÓN DE LA CONVERSIÓN DE NICOTINA A NORNICOTINA EN PLANTAS”.



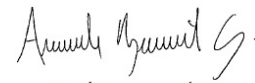
Resolución N° 921

Ref. Expediente N° NC2016/0004215

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 21 de enero de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.01.21
12:01:23 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.