

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10856** de **1 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

Señor(a)

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER, THE GOVERNING COUNCIL OF THE UNIVERSITY OF TORONTO, CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO, INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MEZCLAS DE NUCLEÓTIDOS PARA LA AMPLIFICACIÓN Y SECUENCIACIÓN DE POLÍMEROS DE ÁCIDOS NUCLEÍCOS”

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 27 de abril de 2020, bajo el número NC2017/0004500, 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 9 del radicado N° NC2017/0004500 del 27 de abril de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener una polimerización completa y eficiente en los procesos de polimerización de ácidos nucleicos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona mezclas de nucleótidos (dNTPs), adenina, timina, uracilo, guanina y citosina y/o sus análogos, en diferentes proporciones y/o concentraciones molares de cada uno ellos, para ser empleadas en la polimerización de ácidos nucleicos. La invención también contempla un procedimiento para la amplificación y secuenciación de polímeros de ácidos nucleicos que emplea dichas mezclas.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 6 no es concisa, porque reclama características previamente reclamada en la reivindicación 2. Se sugiere unificarlas.
- La reivindicación 4 carece de sustento, porque la mezcla de dNTPs con concentración específica de A-T: 35.0 % mol/mol y G-C: 15.0 % mol/mol, no se encuentra divulgada



Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

en el capítulo descriptivo. Se recomienda incluir esta información en el capítulo descriptivo, dicha modificación no supone ampliación de materia, puesto que las reivindicaciones iniciales se presentaron con la descripción o revisar si existe un error ya que en la tabla 3 de la descripción se evidencia la mezcla L de dNTPs con concentración específica de A-T: 15.0 % mol/mol y G-C: 35.0 % mol/mol.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de mayo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

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
D1	US8409805	“Method of amplification of GC-rich DNA templates”	02 de abril de 2013
D2	WO1996012042	“DNA polymerases having modified nucleotide binding site for DNA sequencing”	25 de abril de 1996

El documento D1¹ divulga un método para incrementar la procesividad de una o más Taq polimerasas, el cual comprende realizar una reacción de amplificación de ADN en una solución acuosa que contiene dNTPs en una proporción GC/AT entre 2 y 10 y a una concentración total de 0.7 a 0.9 mM y al menos un coadyuvante como betaina, DMSO y TWEEN-20 (Col. 2, lins. 55-67, col. 3, lins. 1-2).

El documento D2² divulga un método para determinar la eficiencia de incorporación de didesoxinucleótido para Taq polimerasas no conocidas (Pág. 54, lins. 7-17,ejs. 6 y 7).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 7 consiste en: “Un procedimiento para la amplificación y secuenciación de polímeros de ácidos nucleicos caracterizado porque emplea una o más mezclas de nucleótidos (dNTPs) que comprenden adenina (A), timina (T), uracilo (U), guanina (G) y citosina (C) o sus análogos, en donde la concentración molar de cada uno de los dNTPs se encuentra en los rangos de porcentaje indicados a continuación, en una proporción 1:1 mol/mol de A-T ó A-U y 1:1 mol/mol de G-C, y cuya suma total en porcentaje es 100,0% (...)” (Radicado N° NC2017/0004500 del 27 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D1
Un procedimiento para la amplificación y secuenciación de polímeros de ácidos nucleicos caracterizado porque emplea una o más mezclas de nucleótidos (dNTPs) que comprenden adenina (A), timina (T), uracilo (U), guanina (G) y citosina (C) o sus análogos, en donde la concentración molar de cada uno de los dNTPs se encuentra en los rangos de porcentaje indicados a continuación, en una	Método que comprende una reacción de amplificación del ADN en solución acuosa (Col. 25, reiv. 1), la cual contiene dNTPs en una proporción GC/AT (Col. 2, lins. 62-65) en donde la proporción GC/AT indica la concentración de la suma de dATP, dCTP, dTTP, dUTP y todos los nucleótidos análogos (Col. 3, lins. 45-51), la razón GC/AT de las soluciones ensayadas fue de 1.1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8,

¹<https://patents.google.com/patent/US8409805B2/en?q=us8409805>.

²<https://patents.google.com/patent/WO1996012042A2/en?q=WO1996012042>.

Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

proporción 1:1 mol/mol de A-T ó A-U y 1:1 mol/mol de G-C, y cuya suma total en porcentaje es 100,0%			2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 10, 15, 20 y 25 (Col. 5, lins. 5-20, Cols. 11 y 12, tabla 2).
A-T o A-U (% mol/mol)	G-C (% mol/mol)	Porcentaje Total AT(AU)+ GC	GC/AT
26,1-30, 0	20,0-23,9	100,0%	-
30,1-33,9	16,1-19,9	100,0%	-
34,0-45,0	5,0-16,0	100,0%	-
20,0-23,9	26,1-30,0	100,0%	1.50-1.09
16,1-19,9	30,1-33,9	100,0%	2.11-1.51
5,0-16,0	34,0-45,0	100,0%	9-2.12
			(Col. 5, lins. 5-20)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del procedimiento de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, específicamente la proporción GC/AT para las concentraciones A-T 20.0 – 23.9, G-C 26.1 – 30.0, A-T 16.1 – 19.9, G-C 30.4 – 33.9 y A-T 5.0 – 16.0 G-C 34.0 – 45.0 corresponden a los siguientes rangos: 1.30 - 1.25, 1.88 - 1.70 y 6.8 - 2.81 respectivamente, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un método para la síntesis de ADN en soluciones acuosas en donde el polímero de ácido nucleico posee un alto contenido de GC y dNTPs son proporcionados en una relación GC/AT mayor a 1 (Col. 3, lins. 35-45), el método comprende una reacción de amplificación del ADN usando al menos dos primers distintos sobre un genotipo asociado (Col. 26, reivs 20 y 21). Los pasos del método comprenden purificar y cuantificar una muestra, ponerla en contacto con una de las mezclas de dNTPs, llevar a cabo una reacción de síntesis de polímeros nucleotídicos complementarios en condiciones adecuadas de medio de reacción, pH y temperatura y establecer si el polímero nucleotídico obtenido corresponde en tamaño, composición y orden nucleotídico esperado de forma directa o indirecta (Cols. 11 y 12, ejs. 1 y 2).

Las reivindicaciones dependientes 8 y 9 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: “La mezcla de la Reivindicación 1, que comprende los siguientes porcentajes de dNTPs: (...)” (Radicado N° NC2017/0004500 del 27 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2						
La mezcla de la Reivindicación 1, que comprende los siguientes porcentajes de dNTPs	dNTPs en una proporción GC/AT (Col. 2, lins. 62-65) en donde la proporción GC/AT indica la concentración de la suma de dATP, dCTP, dTTP, dUTP y todos los nucleótidos análogos (Col. 3, lins. 45-51), la razón GC/AT de las soluciones ensayadas fue de 1.1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 10, 15, 20 y 25 (Col. 5, lins. 5-20, Cols. 11 y 12, tabla 2).	Con el objetivo de evaluar la discriminación de cada enzima Taq polimerasa hacia ddGTP, ddTTP o ddCTP, las reacciones se llevaron a cabo (Pág. 75, lins. 31-39, ej. 8)						
<table><tr><th>A-U (% mol/mol)</th><th>G-C (% mol/mol)</th><th>Porcentaje Total AT(AU)+ GC</th></tr><tr><td>30, 0</td><td>20,0</td><td>100,0%</td></tr></table>	A-U (% mol/mol)	G-C (% mol/mol)	Porcentaje Total AT(AU)+ GC	30, 0	20,0	100,0%	No menciona	Conteniendo 10M de dGTP, dTTP y dCTP y 5M de [a-32P] dATP y variando concentraciones de cualquiera
A-U (% mol/mol)	G-C (% mol/mol)	Porcentaje Total AT(AU)+ GC						
30, 0	20,0	100,0%						

Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

		ddGTP, ddTTP o ddCTP (Pág. 75, lins. 31-39, ej. 8)
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga un método para incrementar la procesividad de una o más Taq polimerasas, el cual comprende realizar una reacción de amplificación de ADN en una solución acuosa que contiene dNTPs en una proporción GC/AT entre 2 y 10 y a una concentración total de 0.7 a 0.9 mM y al menos un coadyuvante como betaina, DMSO y TWEEN-20 (Col. 2, lins. 55-67, col. 3, lins. 1-2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el método divulgado en el documento D1 consiste en el porcentaje de dNTPs A-T 30% G-C 20%.

No se le atribuye un efecto técnico asociado a incluir el porcentaje de dNTPs A-T 30% G-C 20%, porque en la descripción no se evidencia el resultado de evaluar la mezcla W en la transcripción *in vitro* de polímeros nucleotídicos (Pág. 19, ej. 7, lns. 5-8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el incluir variaciones en las concentraciones de dNTPs para obtener el método de amplificación del ADN, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un método para determinar la eficiencia de incorporación de didesoxinucleótido para Taq polimerasas no conocidas (Pág. 54, lins. 7-17, ejs. 6 y 7), el cual contiene 10M de dGTP, dTTP y dCTP y 5M de [α-32P] dATP y varía las concentraciones de cualquiera ddGTP, ddTTP o ddCTP (Pág. 75, lins. 31-39, ej. 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir variaciones en las concentraciones de dNTPs del documento D2 en el método divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

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

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US8409805	7 a 9	Novedad
		5	Nivel Inventivo
D2	WO1996012042	5	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que “*Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por la SIC con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486(...)*”

Se aclara que los cambios y aclaraciones realizados en el capítulo reivindicatorio permitieron superar algunas de las objeciones realizadas por esta Oficina. No obstante,

Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

aún se evidencian objeciones de claridad y concisión en el capítulo reivindicatorio del radicado NC2017/0004500 del 27 de abril de 2020. Por lo tanto, se recomienda realizar las recomendaciones.

Argumentos respecto a Novedad

El solicitante afirma que *“Así, como se puede observar de los valores de rangos en la tabla anterior, todos los rangos G-C reclamados son menores que los rangos A-T, lo cual da como resultado una relación G-C/A-T menor que 1 en todos los casos. En particular la relación G-C/A-T de las mezclas reclamadas ahora se encuentra en los siguientes rangos: 0.74-0.79, 0.53-0.58 y 0.14-0.35 respectivamente. Es decir, las mezclas de nucleótidos reclamadas en la Reivindicación 1 requieren que la relación G-C/A-T sea menor que uno en todos los casos (...)”*

Se aclara que de acuerdo con la restricción realizada en la reivindicación 1 y al resultado de una nueva búsqueda del estado de la técnica más cercano a la solicitud. Esta Oficina considera que las reivindicaciones 1 a 4 y 6 son nuevas e inventivas. Sin embargo, esta Oficina le sugiere al solicitante revisar la mezcla A-T: 35.0 % mol/mol y G-C: 15.0 % mol/mol, la cual no se encuentra divulgada en el capítulo descriptivo.

El solicitante sostiene *“Ahora bien, en relación con las Reivindicaciones 7 a 9, vale la pena llamar la atención sobre el hecho de que estas están dirigidas a un procedimiento para la amplificación y secuenciación de polímeros de ácidos nucleicos, mientras que el procedimiento enseñado en D1 corresponde únicamente a métodos de síntesis de DNA. Así la SIC en su análisis de novedad no especifica en qué parte de D1 se enseña un procedimiento para amplificación y secuenciación de polímeros de ácidos nucleicos tal como el reclamado en la Reivindicación 7, mucho menos que este se pudiera realizar con las mezclas específicas de nucleótidos que se reclaman allí (...)”*

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante el documento D1 se considera un documento cercano a la solicitud, porque divulga un método que comprende una reacción de amplificación de ADN en una solución acuosa que comprende proporciones de GC/AT de 1.2 o más altas, además de divulgar proporciones comprendidas en los rangos reclamados por el solicitante (Col. 25, reiv. 1, col. 5, lins. 5-20, cols. 11 y 12, tabla 2). Si bien el documento D1 no divulga de forma explícita el uso de la metodología divulgada para procesos de secuenciación, se entiende que este proceso de análisis de ADN involucra reacciones de amplificación de un ácido nucleico. Adicionalmente, los procesos de amplificación y secuenciación no son el eje central de la solicitud sino las mezclas de dNTPs, en distintas proporciones GC/AT para llevar a cabo algunas técnicas moleculares que involucren ADN o ARN, es por esta razón que el documento D1 es pertinente para realizar el examen de patentabilidad. En el Oficio actual las reivindicaciones 7 a 9 se afectaron por novedad, ya que contienen algunas de las mezclas del documento D1. Se sugiere restringir las mezclas del procedimiento divulgado en la reivindicación 7 a aquellas en donde la relación GC/AT es menor a 1.

Argumentos respecto a Nivel Inventivo

El solicitante asegura que *“Adicionalmente la mezcla genera un mayor rango de secuenciación del polímero nucleotídico, el cual no contiene nucleótidos indeseados o regiones indeterminadas y una mezcla que tenga dichos efectos no se encuentra*



Oficio N° **10856** de **1 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

sugerida o desarrollada en ninguno de D1 y D2 (...)"

Se aclara que el efecto técnico asociado al objeto de la invención según el solicitante, fue evaluado para la mezcla L en el ejemplo 6 de la descripción (Págs. 17 y 18, ej. 6, tabla 5). Sin embargo, en el último capítulo reivindicatorio del Radicado NC2017/0004500 del 27 de abril de 2020 la reivindicación 5 hace referencia a la mezcla W la cual fue evaluada en el ejemplo 7 de la descripción, pero no se evidencian los resultados del experimento allí descrito, por tal razón no se le atribuye un efecto técnico en este Oficio.

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 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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2017/0004500		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Fecha de determinación estado de la técnica 03/05/2017				Prioridad		Presentación X			
Solicitante UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER, THE GOVERNING COUNCIL OF THE UNIVERSITY OF TORONTO, CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO, INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda		1 a 9							
Palabras clave utilizadas		dNTPs, nucleotides, GC/AT ratio, amplifying, sequencing, process dNTPs, nucleótidos, proporción GC/AT, amplificación, secuenciación, polimerización, proceso							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda		CIP: C12Q 1/68							
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	NC2016/000249	28/03/2014	-	-				A	
Patbase	US8343754	01/01/2013	-	-				A	
	US2016/194684	07/07/2016	-	-				A	
	WO2017/015543	26/01/2017	-	-				A	
	US2014/248625	04/09/2014	-	-				A	
STNext	WO2002/103054	27/12/2002	-	-				A	
	CN102876785	16/01/2013	-	-				A	
	CN102154502	17/08/2011	-	-				A	
Espacente	US5976842	02/11/1999	-	-				A	
	US8409805	02/04/2013	7-9 5	(Col. 3, lins. 45-51), (Col. 5, lins. 5-20, Cols. 11 y 12, tabla 2), (Col. 2, lins. 62-67), (Col. 9, lins. 27-67, col.10, lins 1-20), (Col. 10, 22-67), (Col. 3, lins. 35-45), (Col. 26, reivs 20 y 21). (Cols. 11 y 12, ejms. 1 y 2)				X Y	
Googlepatent	US2006/0003353	05/01/2006	-	-				A	
	US2013/0071879	21/03/2013	-	-				A	
	US9428764	30/08/2016	-	-				A	
	CN101508996	11/01/2012	-	-				A	
	WO1996012042	25/04/1996	5	(Pág. 12, lins. 1-8), (Pág. 75, lins. 31-39, ej. 8), (Pág. 54, lins. 7-17, ejs. 6 y 7).				Y	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.									
⁽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									
“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.									

Oficio N° 10856 de 1 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0004500

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.	“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: (10/08/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	