

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

Señor(a)
OREGON STATE UNIVERSITY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACIDINA EN UNA CEPA GENÉTICAMENTE MODIFICADA DE STREPTOMYCES FUNGICIDICUS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/064328

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/430,838 06 de diciembre de 2016.

US 62/479,087 30 de marzo de 2017.

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. 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 27 del radicado N° NC2019/0005761 del 31 de mayo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una cepa modificada genéticamente que produzca el antibiótico enduracidina con mayores rendimientos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende uno o más genes modificados seleccionados del grupo que consiste en un marco de lectura abierta aumentada-24 (*orf24*), un marco de lectura abierta disminuida-18 (*orf18*) y tanto una *orf24* aumentada como una *orf18* disminuida; en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* en comparación con la obtenida con una cepa de control de *Streptomyces fungicidicus*.

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* pero no la caracteriza por el número de depósito. Se sugiere incluir el número de depósito de la cepa reclamada.

Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

- La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “*uno o más genes*” es imprecisa y no delimita el alcance de la invención. Se sugiere restringir al gen modificado, orf-24 o orf-18, de acuerdo con lo desarrollado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 1 no tiene sustento porque no se evidencia el desarrollo de una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprenda un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf-24) y un marco de lectura orf-18 disminuida. Se sugiere restringir la invención a lo desarrollado y probado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 5 y 21 no son claras porque señalan que la SEQ ID NO: 27 corresponde a la eliminación en el marco orf18, sin embargo, según el listado de secuencias, la SEQ ID NO: 27 corresponde a un cebador de 15 nt. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.
- La reivindicación 16 no es clara porque menciona “*bajo condiciones suficientes para producir enduracidina*”, lo que es impreciso. Se recuerda al solicitante que, los métodos se caracterizan por una serie de etapas y condiciones técnicas establecidas de manera clara. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.
- La reivindicación 24 no es clara porque no está numerada. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

3. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común son los marcos de lectura abiertos orf18 y orf-24 comprendidos en la SEQ ID NO: 49 de *Streptomyces fungicidicus*, los cuales están involucrados en la síntesis de enduracidina y se encuentran divulgados en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2008054945 (Todo el documento).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto aumentado-24 (orf24); donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* en comparación con la obtenida con una cepa de control de *Streptomyces fungicidicus*, un método para producir enduracidina que comprende cultivar la cepa recombinante y un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierto aumentado orf24. (SEQ ID NO: 38). (Reivs. 14, 22 a 26 completamente; 1-13, 16 y 17 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto disminuido-18 (orf18); en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* en comparación con la obtenida con una cepa de control de *Streptomyces fungicidicus*, un método para producir enduracidina que comprende cultivar la cepa recombinante y un vector de interrupción que comprende un marco de lectura abierto orf18. (SEQ ID NO: 37) que ha sido anulado. (Reivs. 15, 18-21 y 27 completamente; 1-13, 16 y 17 parcialmente).



Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de diciembre de 2016 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
D1	WO2008/054945	“Enduracidin biosynthetic gene cluster from <i>Streptomyces fungicidicus</i> ”	08 de mayo de 2008
D2	Baltz, R., <i>Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology</i>	“Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in <i>Streptomyces</i> and other actinomycetes”	12 de septiembre de 2015

El documento D1¹ divulga la clonación de un grupo de genes involucrados en la síntesis de enduracidina en *Streptomyces fungicidicus*. Este grupo de genes incluye el orf-18 y el orf-24. Adicionalmente, el documento D1 menciona métodos moleculares para la producción de enduracidina y compuestos análogos. (Resumen, Reivs. 1 a 48).

El documento D2² divulga métodos de ingeniería genética para la regulación positiva o negativa de genes involucrados en la biosíntesis de metabolitos secundarios como la enduracidina en *Streptomyces fungicidicus* (Todo el documento).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 22 consiste en: “Un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentada orf24 (SEC ID NO: 38)” (Radicado N° NC2019/0005761 del 31 de mayo de 2019).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/b0/0e/f4/0bfd3f8182126c/WO2008054945A2.pdf>

²<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364200/>

Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

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

Características esenciales	D1
Un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentada orf24 (SEC ID NO: 38)	Un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentada orf24 (SEC ID NO: 24) (Reivs. 9 y 10, Pág. 5 línea 31).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del vector de expresión de la reivindicación 22 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el orf-24 de SEQ ID NO: 24 (Reivs. 9 y 10). Así mismo, el documento menciona un promotor constitutivo heterólogo (Págs. 39, línea [9-13], 40, línea [1-2]).

Las reivindicaciones dependientes 23 y 24 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una cepa recombinante de Streptomyces fungicidicus que comprende uno o más genes modificados seleccionados del grupo que consiste en un marco de lectura abierta aumentada-24 (orf24), un marco de lectura abierta disminuida-18 (orf18) y tanto una orf24 aumentada como una orf18 disminuida (...)”* (Radicado N° NC2019/0005761 del 31 de mayo de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Una cepa recombinante de <i>Streptomyces fungicidicus</i> que comprende un marco de lectura abierta aumentada-24 (orf24)	Una cepa recombinante de <i>Streptomyces fungicidicus</i> que comprende un gen modificado para producción de enduracidina (Reivs. 43 y 44, Fig. 3B, Tabla 1).	Métodos para optimizar los niveles de expresión de enzimas asociadas a la síntesis de metabolitos secundarios como enduracidina en <i>Streptomyces fungicidicus</i> (Introducción, Tabla 2)
en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de <i>Streptomyces fungicidicus</i> en comparación con la obtenida con una cepa de control de <i>Streptomyces fungicidicus</i>	No mencionado	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un gen modificado para producción de enduracidina (Reiv. 43, Fig. 3B), este documento también divulga métodos para el desarrollo de una cepa con genes modificados involucrados en la síntesis de enduracidina (Ejems. 1 a 5, 9, 10, 11, Pág. 28, línea [27-35]) y sugiere la alteración (aumento o disminución) de la producción de antibióticos empleando cualquiera de las SEQ ID NO: 22, 24, 41, 42 o 43 (Pág. 25, líneas [31-34]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la cepa recombinante divulgada de D1 consiste en que comprende un marco de lectura abierta aumentada-24 (orf24).

Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

El efecto que se logra al incluir un marco de lectura abierta aumentada-24 (orf24) es un aumento en el rendimiento de producción de enduracidina (Ejemplos 3 y 4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la cepa recombinante conocida en D1 con el fin de aumentar el rendimiento de producción de enduracidina?

Sin embargo, el incluir modificaciones para regular la expresión génica, sobreexpresando o inhibiendo la expresión de ciertas proteínas asociadas a la mayor producción de enduracidina para obtener una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* (Introducción, Tabla 2) ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a métodos para optimizar los niveles de expresión de enzimas asociadas a la síntesis de metabolitos secundarios como enduracidina en *Streptomyces fungicidicus* (Sección: Sobreexpresión de genes reguladores positivos e interrupción de genes reguladores negativos).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir modificaciones en orfs comprendidos en la ruta bioquímica de síntesis de enduracidina del documento D2 en la cepa de *Streptomyces fungicidicus* de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el orf-24 de SEQ ID NO: 24 (Listado de secuencias). Así mismo, el documento menciona un promotor constitutivo heterólogo (Págs. 39, línea [9-13], 40, línea [1-2]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14, 16, 17, 25 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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	WO2008/054945	1 a 14, 16, 17, 25 a 26	Nivel Inventivo
		22 a 24	Novedad
D2	Baltz, R., 2015	1 a 14, 16, 17, 25 a 26	Nivel inventivo

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° **5415** de **16 de abril de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

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° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005761		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/064328		1 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/12/2016				X					
Solicitante									
OREGON STATE UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		15, 18-21 y 27 completamente, 1-13, 16 y 17 parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 14, 16, 17, 22 a 26					
Palabras clave utilizadas				Streptomyces fungicidicus, orf-24, SEQ ID NO: 38, enduracidin, BM38-2.24/16, ATCC Deposit. N° PTA-124006					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 14/36, C07K 11/02, C12P 21/02, C12R 1/465				
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⁾		
Lens/Patbase/EPO	WO2008/054945	08/05/2008	1 a 14, 16, 17, 25 a 26	Resumen, Reivs. 1 a 48, Págs. 39, línea [9-13], 40, línea [1-2], Fig. 3B			Y		
			22 a 24				X		
EPO	CN105039382	11/11/2015	-	-			A		
	Baltz R.	12/09/2015	1 a 14, 16, 17, 25 a 26				Y		
Patbase	US3786142	15/01/1974	-	-			A		
	US4465771	14/08/1984	-				A		
	CN103374537	30/10/2013	-				A		
	CN104131054	05/11/2014	-				A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Baltz R. (2015). Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in <i>Streptomyces</i> and the other actinomycetes. <i>Journal of Industrial Microbiology</i> .43. (2-3): 343-370.							
⁽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. “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.									

Oficio N° 5415 de 16 de abril de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“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: 18/11/2020	
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre	