

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2018/0011291**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: ***“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE ÁCIDO (S)-ABSCÍSICO Y GLICINA BETAÍNA PARA MEJORAR EL CRECIMIENTO Y LA TOLERANCIA AL ESTRÉS EN PLANTAS”***

Solicitante: **VALENT BIOSCIENCES LLC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **13385** notificado electrónicamente el 24 de agosto de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar es de informar que el solicitante se reafirma en el capítulo reivindicatorio conformado por una (1) reivindicación, el cual se presentó el 16 de abril de 2021 en respuesta al Oficio No. 2090 del 16 de febrero de 2021.

2. Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 03 de mayo de 2016.

En esta oportunidad se han citado los documentos CN102715202 (D2) y US2013303373 (D3).

Teniendo en cuenta el pliego reivindicatorio en estudio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

Respetuosamente se considera que el examinador parece no reconocer que el solicitante ha establecido un rango crítico en cuanto a la relación de pesos de (S)-ABA:GB (ácido (S)-abscísico ((S)-ABA) : glicina betaína (GB)) necesario para alcanzar una **sinergia**

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

entre ambos compuestos. En particular, el solicitante ha demostrado que el ABA y la GB en relaciones de 1:1, 1:3,3, 1:10 y 1:33,3 proporcionan efectos sinérgicos mientras que el ABA y la GB en relaciones de 3:1, 1:66,7 y 1:100 no proporciona efectos sinérgicos. Este rango crítico proporciona una actividad inventiva frente al arte previo ya que, por el solo hecho de argumentar, si el arte previo enseñara combinar ABA y GB para proporcionar un efecto sinérgico, aun así el arte previo enseñaría que la sinergia se produce en cualquier proporción y no solo en las relaciones de peso definidas en las reivindicaciones.

Como se ha manifestado a lo largo del trámite, el solicitante ha proporcionado pruebas de resultados inesperados con un alcance adecuado con respecto al rango de relaciones en peso reivindicado, tal como se observa en los Ejemplos 2 a 5 divulgados en la presente solicitud:

“Ejemplo 2

[00044] *semillas de pepino (Cucumis sativa var. Straight Eight) en tierra para macetas Pro-Mix® BX (Pro-Mix es una marca comercial registrada y está disponible de Premier Horticulture Ltd.) y las plantas se cultivaron en una cámara de crecimiento CONVIRON® a 25 °C con un fotoperíodo de 16:8 (luz:oscuridad). A los 15 días después de la siembra, las plantas fueron sometidas a rociados con un rociador para pintura Preval® manual. Todas las soluciones de rociado se efectuaron en agua desionizada y se agregó un agente tensioactivo no iónico a todas las soluciones de rociado a 0,05% (v/v). A las 48 horas de postrociado, las plantas se movieron a una cámara de crecimiento CONVIRON® y fueron sometidas a una temperatura de 4 °C durante 48 horas con un fotoperíodo de 12:12 (luz:oscuridad). Tras retirarlas de la cámara de frío, las plantas se volvieron a colocar en una cámara de crecimiento CONVIRON® definida en 25 °C con un fotoperíodo de 16:8 (luz:oscuridad). Las plantas fueron calificadas visualmente por el daño debido a enfriamiento a 72 horas de postenfriamiento. Cada tratamiento se repitió siete veces. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 2.*

Tabla 2: Daño a las 72 horas de postenfriamiento en pepino después del tratamiento por rociado con (S)-ABA, GB o la combinación

Tratamiento	Relación de GB:ABA	% de área foliar dañada	Factor de sinergia
Control	0	76,4	n/d
(S)-ABA 300 mg/l	0:1	52,9	n/d
GB 300 mg/l	1:0	84,3	n/d
GB 1.000 mg/l	1:0	82,1	n/d
GB 3.000 mg/l	1:0	46,4	n/d
GB 300 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	1:1	10,7	3,74

GB 1.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	3,3:1	25,0	2,68
GB 3.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	10:1	18,6	1,24

[00045] Según se demuestra en la Tabla 2, las mezclas de la presente invención a una relación de entre 1:1 y 10:1 de GB:(S)-ABA mostraron un efecto más que aditivo en la prevención de daños debidos al estrés por frío. El Solicitante pudo determinar, usando la siguiente fórmula, que la respuesta a la relación de GB:(S)-ABA era sinérgica, en donde se calcula un factor de sinergia con el método de Abbott:

$$\%C_{esp} = A + B - (AB/100),$$

donde $\%C_{esp}$ es la eficacia esperada y “en donde A y B son el aumento de los niveles de crecimiento (o resistencia al estrés) obtenido con cada uno de los [reguladores del crecimiento vegetales] individuales. Si la relación entre la eficacia observada experimentalmente de la mezcla C_{obs} y la eficacia esperada de la mezcla es mayor que 1, se puede confirmar la existencia de interacciones sinérgicas en la mezcla” (Gisi, Synergistic Interaction of Fungicides in Mixtures, The American Phytopathological Society, 86: 11, 1273-1279,1996). A fin de ser conservador, el Solicitante ha definido el factor de sinergia mínimo en 1.1 en todos los Ejemplos. El Solicitante determine la presencia de sinergia en las siguientes relaciones de GB:(S)-ABA:1:1 (factor de sinergia 3,74); 3,3:1 (factor de sinergia 2,68) y 10:1 (factor de sinergia 1,24).

Ejemplo 3

[00046] Se condujo un estudio de laboratorio en Long Grove, Illinois. Se sembraron semillas de albahaca dulce italiana en tierra para macetas Pro-Mix® BX y las plantas se cultivaron a temperatura ambiente bajo luces fluorescentes frías-blancas con un fotoperíodo de 16:8 (luz:oscuridad). A los 22 días después de la siembra, las plantas fueron sometidas a rociados con un rociador para pintura Preval® manual. A las 48 horas de postrociado, las plantas se movieron a una cámara de crecimiento CONVIRON® y fueron sometidas a una temperatura de 4 °C durante 72 horas con un fotoperíodo de 12:12 (luz:oscuridad). Tras retirar las plantas de la cámara fría, las plantas se devolvieron al laboratorio y se colocaron nuevamente bajo las lámparas fluorescentes blancas frías hasta que fueron calificadas visualmente por el daño debido al enfriamiento a las 24 horas y 72 horas de postenfriamiento. Cada tratamiento se repitió siete veces. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3: Daño por enfriamiento de albahaca dulce italiana después del tratamiento por rociado con (S)-ABA, GB o la combinación

Tratamiento	Relación de GB:ABA	% de área foliar dañada		Factor de sinergia	
		24 h de postenfriamiento	72 h de postenfriamiento	24 hs	72 hs
Control	0	63	73	n/d	n/d
(S)-ABA 300 mg/l	0:1	12	27	n/d	n/d
(S)-ABA 1.000 mg/l	0:1	6	14	n/d	n/d
GB 3.000 mg/l	1:0	67	79	n/d	n/d
GB 20.000 mg/l	1:0	45	65	n/d	n/d
GB 3.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	10:1	5	14	1,15	1,26
GB 20.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	66,7:1	39	60	0,44	0,32

[00047] Según se demuestra en Tabla 3, las mezclas de la presente invención a una relación de 10:1 de GB:(S)-ABA mostraron más que un efecto aditivo en la prevención de daños debidos al estrés por frío, en tanto la relación de 66,7:1 ni siquiera confería una protección aditiva. Con el método de Abbot que se describió antes en el Ejemplo 2, el Solicitante determinó que la respuesta a la relación 10:1 de GB:(S)-ABA era sinérgica (factor de sinergia 1,15 a las 24 horas y 1,26 a las 72 horas), pero no a la relación de 66,7:1 de GB:(S)-ABA (factor de sinergia 0,44 a las 24 horas y 0,32 a las 72 horas).

Ejemplo 4

[00048] Se condujo un estudio de laboratorio en Long Grove, Illinois. Se sembraron semillas de albahaca dulce italiana en tierra para macetas Pro-Mix® BX y las plantas se cultivaron a temperatura ambiente bajo luces fluorescentes frías-blancas con un fotoperíodo de 16:8 (luz:oscuridad). A los 22 días después de la siembra, las plantas fueron sometidas a rociados con un rociador para pintura Preval® manual. A las 48 horas de postrociado, las plantas se movieron a una cámara de crecimiento CONVIRON® y fueron sometidas a una temperatura de 4 °C durante 72 horas con un fotoperíodo de 12:12 (luz:oscuridad). Tras retirar las plantas de la cámara fría, las plantas se devolvieron al laboratorio y se colocaron nuevamente bajo las lámparas fluorescentes blancas frías hasta que fueron calificadas visualmente por el daño debido al enfriamiento a las 24 horas y 120 horas de postenfriamiento. Cada tratamiento se repitió siete veces. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4: Daño por enfriamiento de albahaca dulce italiana después del tratamiento por rociado con (S)-ABA, GB o la combinación

Tratamiento	Relación de GB:ABA	% de área foliar dañada		Factor de sinergia	
		24 h de postenfriamiento	120 h de postenfriamiento	24 hs	120 hs
Control	0	46,67	65,00	N/D	N/D
(S)-ABA 300 mg/l	0:1	23,00	41,00	N/D	N/D
(S)-ABA 1.000 mg/l	0:1	11,67	21,67	N/D	N/D
GB 10.000 mg/l	1:0	39,17	56,67	N/D	N/D
GB 30.000 mg/l	1:0	40,00	50,00	N/D	N/D
GB 10.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	33:1	10,00	20,00	1,34	1,54
GB 30.000 mg/l + (S)-ABA 300 mg/l	100:1	31,67	47,50	0,56	0,52

[00049] Según se demuestra en Tabla 4, las mezclas de la presente invención a una relación de 33:1 de GB:(S)-ABA mostraron más que un efecto aditivo en la prevención de daños debidos al estrés por enfriamiento, en tanto la relación de 100:1 ni siquiera confería una protección aditiva. Con el método de Abbot que se describió antes en el Ejemplo 2, el Solicitante determinó que la respuesta a la relación 33:1 de GB:(S)-ABA era sinérgica (factor de sinergia 1,34 a las 24 horas y 1,54 a las 120 horas), pero no a la relación de 100:1 de GB:(S)-ABA (factor de sinergia 0,56 a las 24 horas y 0,52 a las 120 horas).

Ejemplo 5

[00050] Se condujo un estudio en invernadero en Long Grove, Illinois. Se sembraron semillas de una variedad híbrida comercial en macetas de tres litros Pro-Mix® BX. Los invernaderos se mantuvieron a 25 ± 3 °C con un fotoperíodo de 16:8 horas (luz:oscuridad), con iluminación al nivel del dosel de canopia de ~250 µmoles m-2 s-1. El maíz se fertilizó típicamente con Peters 21-5-20 + micronutrientes, nitrato de calcio y amonio y sulfato de magnesio. Los índices de crecimiento típicos para el maíz bajo estas condiciones variaban en un rango de entre 4 y 5 centímetros por día.

[00051] En este estudio, se utilizaron aplicaciones por rociado al maíz en la etapa V4. Estas aplicaciones se efectuaron con un rociador por surcos equipado con una boquilla 4001E Teejet® (Teejet se encuentra disponible y es una marca comercial registrada de Spraying Systems Co., Glendale Heights, IL, EEUU) y se

aplicaron a 40 libras por pulgada cuadrada (28122,8 kg/m²) y a 30 galones/acre (0,028 kg/m²) de solución de rociado. Después de las aplicaciones por rociado, las plantas se volvieron a colocar en el invernadero.

[00052] A los 3 y 4 días después de la aplicación por rociado, se midió la conductancia de los estomas de la 4^a hoja verdadera usando un medidor de fotosíntesis Licor Modelo 6400 XT (Licor, Lincoln, Nebraska) empleado de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Para facilitar el análisis, los valores de conductancia de los estomas se expresan como un porcentaje del control en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5: Conductancia de los estomas de maíz después del rociado

Tratamiento	Relación de GB:ABA	% de conductancia control		Factor de sinergia	
		3 días	4 días	3 días	4 días
Días de postrociado	n/d				
Control	n/d	100	100	n/d	n/d
ABA 100 mg/l	0:1	81,3	91,8	n/d	n/d
ABA 300 mg/l	0:1	73,6	88,7	n/d	n/d
ABA 1.000 mg/l	0:1	76,5	95,9	n/d	n/d
ABA 3.000 mg/l	0:1	55,3	77,5	n/d	n/d
GB 1.000 mg/l	0:1	86,2	97,9	n/d	n/d
GB 1.000 mg/l + ABA 100 mg/l	10:1	60,2	84,3	1,33	1,54
GB 1.000 mg/l + ABA 300 mg/l	3,3:1	53,1	71,5	1,28	2,17
GB 1.000 mg/l + ABA 1.000 mg/l	1:1	52,7	64,8	1,39	5,72
GB 1.000 mg/l + ABA 3.000 mg/l	0,33:1	47,3	74,5	1,01	1,05

[00053] Según se demuestra en Tabla 5, las mezclas de la presente invención a relaciones de 10:1, 3,3:1 y 1:1 de GB:(S)-ABA mostraron más que un efecto aditivo en la disminución de la conductancia de los estomas, en tanto la relación de 0,33:1 ni siquiera confería una disminución aditiva. Con el método de Abbot que se describió antes en el Ejemplo 2, el Solicitante determine la presencia de sinergia a las siguientes relaciones de GB:(S)-ABA: 10:1 (factor de sinergia de 1,33 a los 3 días de postrociado (“DPS”) y 1,54 a los 4 DPS); 3,3:1 (factor de sinergia de 1,28 a los 3 DPS y 2,17 a los 4 DPS); y 1:1 (factor de sinergia de 1,39 a los 3 DPS y 5,72 a los 4 DPS), pero no a la relación de 0,33:1 (factor de sinergia de 1,01 a los 3 DPS y 1,05 a los 4 DPS). Por lo tanto, se requiere una relación de por lo menos 1:1 de GB-(S)-ABA para que la mezcla muestres disminuciones sinérgicas en la conductancia de los estomas”.

De esta manera, los Ejemplos 2-5 de la memoria descriptiva de la presente solicitud demuestran más que efectos aditivos en la reducción del daño por frío cuando las siguientes mezclas se aplicaron al pepino, albahaca o maíz:

300 mg/L de (S)-ABA y 300, 1000 o 3000 mg/L de GB (1:1, 1:3,3, 1:10; Ver Tabla 2);
300 mg/L de (S)-ABA y 3000 o 20000 mg/L de GB (1:10; Ver Tabla 3);
300 mg/L de (S)-ABA y 10000 mg/L de GB (1:33,3; Ver Tabla 4);
100 mg/L de (S)-ABA y 1000 mg/L de GB (1:10; Ver Tabla 5);
300 mg/L de (S)-ABA y 1000 mg/L de GB (1:3,3; Ver Tabla 5); y
1000 mg/L de (S)-ABA y 1000 mg/L de GB (1:1, Ver Tabla 5).

Además, la aplicación de las siguientes mezclas, que están fuera del rango de relación reivindicado, fue meramente aditiva o incluso antagonista:

300 mg/L de (S)-ABA y 20000 mg/L de GB (1:66,7, Ver la Tabla 3);
300 mg/L de (S) -ABA y 30000 mg/L de GB (1:100, Ver la Tabla 4); y
3000 mg/L de (S) -ABA y 1000 mg/L de GB (3:1, Ver Tabla 5).

Adicionalmente, lo crítico de este intervalo de relaciones en peso se demuestra mediante el efecto antagonista resultante cuando la mezcla se aplica en una proporción que está por fuera del intervalo reivindicado.

Por tanto, la composición reivindicada tiene novedad y actividad inventiva con respecto al estado de la técnica citado y la objeción formulada en este respecto se debe tener por superada.

De este modo, la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D2 y D3, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en la reivindicación 1 estudiada. Por lo tanto, la invención **no es obvia** en vista de las divulgaciones de los documentos D2 y D3, cumpliendo con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte los argumentos aquí presentados.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/magm

P4980