

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0007313

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PRODUCCIÓN ENZIMÁTICA DE D-ALULOSA”

Solicitante: BONUMOSE LLC.

Nuestra Ref.: P2019/000093

RESPUESTA AL OFICIO No. 10262, NOTIFICADO EL 6 DE JUNIO DE 2021

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 12 a 16, 18 y 22;
- se elimina el término “*alrededor de*” de la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 19)
- en la Reivindicación 1:
 - se corrige el error tipográfico;

- se especifica que la conversión de F6P en A6P, es catalizada por 6-fosfato de alulosa epimerasa (A6PE), lo que encuentra soporte en la página 3 del Capítulo Descriptivo;
- se especifica que la conversión del A6P producido en alulosa es catalizada por una 6-fosfato de alulosa fosfatasa (A6PP), lo que encuentra soporte en la página 3 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 14 a 17, corresponde a las antiguas Reivindicaciones 17 y 19 a 21, respectivamente;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 12, 13 y 18, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 13, 16 y 20, respectivamente;
- se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque *“la conversión de A6P producido”* debe cambiarse por *“la conversión del A6P producido”*
- las Reivindicaciones 4, 5, 10, 11, 13, 16, 21 no son claras porque la expresión *“al menos”* es imprecisa y no permite establecer el número de enzimas o etapas a las que hace referencia;
- la Reivindicación 13 y 16 no son claras porque los porcentajes de identidad no permiten definir el alcance de la invención, dado que podrían generar un amplio número de secuencias de aminoácidos, sin éstas haber sido exploradas por el solicitante. Adicionalmente, no tienen soporte porque el Capítulo Descriptivo no presenta información para proteínas sintéticas que correspondan con dichos porcentajes de identidad de las SEQ ID NO: 3, 6 y 9;
- la Reivindicación 16 no es clara porque la frase *“en donde dichos fosfatos catalizan la conversión de A6P en alulosa”* es confusa. El Despacho sugiere hacer las aclaraciones necesarias;
- las Reivindicaciones 19 y 20 no son claras porque la expresión *“alrededor”* para referirse a una condición técnica del proceso, como temperatura o concentración, se considera imprecisa, se sugiere definir un valor o rango específico;

- la Reivindicación 22 no es clara porque se reclama un producto por su proceso de obtención.

Además, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que no se evidencia el desarrollo ni pruebas técnicas para todas las posibles opciones de secuencias de aminoácidos de la 6-fosfato 3-epimerasa que correspondan con al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 3 o 6 y 9.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 12, 14, 15, 18 y 22, así como la corrección del error tipográfico de la Reivindicación 1 para mejorar la claridad de la misma. Por lo que todas las objeciones relacionadas, quedan totalmente superadas.

ii) Con respecto a las expresiones “*al menos*” o “*alrededor de*” aun presente en las nuevas Reivindicaciones 4, 5, 10, 11 a 13 y 17, me permito respetuosamente señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como ocurre en el presente caso. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En el presente caso, la expresión “*al menos*” en las Reivindicaciones 4, 5, 10, y 11, hace referencia a la necesidad de tener en la catálisis al menos una enzima, limitando así los reactivos necesarios para la producción de alulosa. Mientras que la expresión “*alrededor*” de la Reivindicación 17 establece que la concentración de fosfato debe estar presente entre 0 a 150mM. Por lo anterior, dichas expresiones no introduce ambigüedades en la medida que en no representa una cantidad excesiva de posibles alternativas sino que limita las características intrínsecas de la reacción, y por lo tanto la persona comprendería con claridad el alcance de la materia aquí reclamada.

ii) En relación a los porcentajes de identidad aún presentes en las nuevas Reivindicaciones 12 y 13, me permito señalar que estás en vez de corresponder a un elevado número de posibilidades únicamente pretenden reclamar diferentes modalidades ligadas al mismo efecto técnico, es decir la secuencia de aminoácidos que comprende la A6PP. Me permito indicar nuevamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos. Es decir, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención, en este caso, se permiten algunas variaciones a las secuencias de aminoácidos que siguen estando dentro del mismo concepto inventivo.

Igualmente, me permito señalar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos o lo señalado por el Capítulo Descriptivo deban ilustrar todos y cada uno de las modalidades del método, incluyendo las alteraciones o modificaciones de las secuencias de aminoácido que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, y como ha de saber el Despacho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, y facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir

de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho considera que todas las características esenciales de la alulosa de la Reivindicación 22 se encuentran anticipadas por WO2014/049373 (D1) y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de novedad.

b- En respuesta, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho al Capítulo Modificado adjunto, particularmente a la eliminación de la Reivindicación 22. Dada la anterior eliminación, considero totalmente superada la objeción relacionada.

4. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y de artículo “*Structural basis for substrate specificity in phosphate binding (β/α)8-barrels: D-Allulose 6-phosphate 3-epimerase from Escherichia coli K-12*”¹ (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un proceso para preparar alulosa que comprende la conversión de fructosa a alulosa, catalizada por una epimerasa.

El Despacho afirma que la diferencia entre D1 y el proceso de la Reivindicación 1, consiste en que la solicitud menciona la conversión de 6-fosfato fructosa (F6P) en 6-fosfato de alulosa (A6P). Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, dado que no se evidencian pruebas técnicas que demuestren que dicha diferencia represente un avance técnico. Adicionalmente, la Reivindicación 1 no define de manera clara las etapas y condiciones técnicas que permiten obtener la alulosa.

Así las cosas, el problema técnico planteado por el Despacho es: “¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?”

Sin embargo, D2 enseña la obtención de 6-fosfato-fructosa (F6P) a partir de 6-fosfato alulosa (A6P). En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a realizar la reacción inversa a la mencionada en D2, que implica la conversión de 6-fosfato

¹ Chan, Kui K et al. (2008). Structural basis for substrate specificity in phosphate binding (β/α)8-barrels: D-allulose 6-phosphate 3-epimerase from *Escherichia coli* K-12. *Biochemistry*, 47(36), p. 9608-9617.

fructosa (F6P) en 6-fosfato de alulosa (A6P) en el proceso de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención reclama un proceso para la obtención de D-alulosa que involucra sustratos, productos y enzimas particulares, que corresponde a una nueva cascada de reacciones catalíticas que trabajan juntas para obtener D-alulosa a partir de un derivado de almidón.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D1 hace referencia a una proteína que tiene actividad cetosa 3-epimerasa y un método para sintetizar alulosa utilizando dicha proteína.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en la conversión de 6-fosfato fructosa (F6P) en 6-fosfato de alulosa (A6P), lo cual constituye una característica esencial relevante de la materia reclamada. Pero adicionalmente el método descrito en D1 comprende un solo paso de poner en contacto la fructosa con la proteína para producir alulosa, mientras que el método reclamado comprende dos pasos, en donde el

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

primero corresponde a la conversión de F6P en A6P, catalizada por una A6PE, seguido de la conversión del A6P (obtenido) en alulosa, etapa catalizada por A6PP.

Adicionalmente, me permito enfatizar que el método de D1 no menciona el uso de un sustrato fosforilado como en la presente invención, simplemente porque la enzima de D1 no es capaz de catalizar reacciones usando una molécula fosforilada como sustrato.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias antes mencionadas entre el método de la presente solicitud y lo divulgado por D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues el método divulgado en D1 también corresponde a un proceso para preparar alulosa.

Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado, evidenciándose las siguientes ventajas:

- el proceso reclamado se puede ser realizado sin añadir ATP como fuente de fosfato, es decir, libre de ATP, también se puede realizar sin tener que añadir NAD(H), es decir corresponde a un método libre de NAD(H) o NAD(H)-free;
- al menos una etapa de los procesos descritos para hacer alulosa implica una reacción química energéticamente favorable, tal y como se señala en el párrafo [37] página 10 del Capítulo Descriptivo y la Figura 7. Por lo tanto, al presentarse una concentración baja de fosfato da como resultado una disminución de los costos de producción debido al bajo fosfato total y, por lo tanto, un menor costo de eliminación de fosfato. Con lo cual **se previene la inhibición de la A6PP por altas concentraciones de fosfato libre y disminuye el potencial de contaminación por fosfato** (párrafo [36] del Capítulo Descriptivo). Por lo tanto, la alulosa se produce con un rendimiento muy alto y, al mismo tiempo, minimiza de manera efectiva los costos posteriores de separación del producto, tal y como se señala en el párrafo [68] del Capítulo Descriptivo;
- los pasos del proceso se pueden realizar en un biorreactor, o en múltiples biorreactores ordenados en serie (párr. [33] del Capítulo Descriptivo). A diferencia de los métodos de fabricación basados en células, en donde la invención implica una preparación libre de células de alulosa, las velocidades de reacción son relativamente altas debido a la eliminación de la membrana celular, que de manera general, ralentiza el transporte de sustrato/producto dentro y fuera de la célula; y

- presenta un producto final libre de medios de fermentación ricos en nutrientes/metabolitos celulares (par. [69] del Capítulo Descriptivo).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: *“¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?”*³

Por lo tanto, y teniendo en cuenta los efectos técnicos descritos anteriormente, el problema técnico se podría plantear como: *“¿Cómo desarrollar un método de alto rendimiento para producir D-alulosa, libre de ATP y NAD(H)-free?”*

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

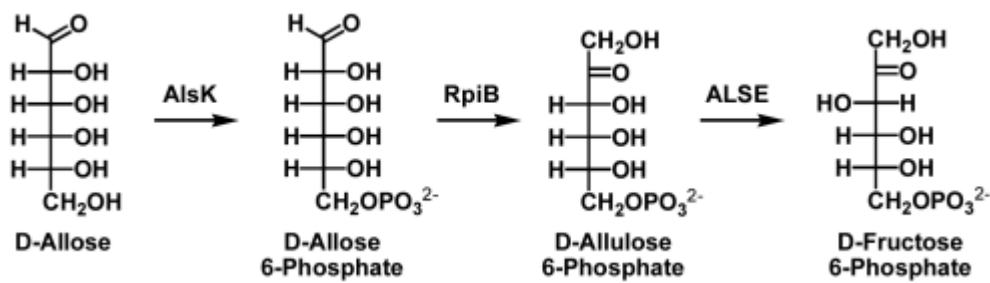
De acuerdo con la Guía de la SIC *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de métodos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía **específica** para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructural y procedimentalmente al método reclamado en la presente solicitud), una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener los pasos y sustratos del método reclamado, sin necesidad de acudir a experimentación adicional pues D1 no enseña o sugiere el empleo de una enzima capaz de catalizar una fructuosa fosforilada, ni las ventajas económicas y ecológicas que se obtienen como consecuencia del empleo del método reclamado. .

³ Íbidem. Sección 2.13.5, páginas 131-134

Ahora bien, buscando un segundo documento que complete las enseñanzas (inexistentes) de D1, el Despacho cita D2. D2 corresponde a un artículo dirigido a definir las relaciones estructura-función en varios miembros de la superfamilia funcionalmente diversa del “*barril de unión de ribulosa-fosfato*”. En particular, D2 tiene como objetivo caracterizar la D-alulosa 6-fosfato 3-epimerasa (ALSE) de *Escherichia coli* K-12, un homólogo de la D-ribulosa 5-fosfato 3-epimerasa (RPE). Aunque D2 menciona que ALSE cataliza la interconversión de F6P en A6P, dicho documento **ni siquiera está relacionado** con un proceso para sintetizar alulosa. De hecho, ni siquiera está relacionado con un proceso y solo describe generalmente algunas características funcionales (y principalmente estructurales) de la enzima. Además, el proceso ilustrado en el que tiene lugar la interconversión de F6P y A6P, señalada por el Despacho, es una **ruta catabólica para D-alosa**.

Dicho proceso ocurrirá principalmente en un sentido dependiendo de la concentración de los sustratos y el favorecimiento físico-químico del proceso. Como se ilustra en el Esquema II de D2, señalado a continuación, el proceso ocurre en la dirección A6P → F6P.



Esquema 2 de D2

Por consiguiente, como una persona medianamente versada en la materia lo sabía, el hecho de que una enzima pueda catalizar una reacción reversible **no significa que lo hará**. La dirección de la reacción dependerá de muchos factores, por ejemplo, concentración de sustratos-productos, factores fisicoquímicos, necesidad de una fuente de energía y su disponibilidad, entre otros. Factores que son explicados y ejemplificados en la reacción ilustrada en D2.

Dado lo anterior, y contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por si mismos o en combinación, enseñan o sugieren las características estructurales y procedimentales, específicamente no enseña la materia prima, sustratos y pasos particulares tal y como se reclama en la Reivindicación 1. Además, no existe enseñanza, mención o

sugerencia en D2 de las ventajas metodológicas de la presente solicitud, destacándose incluso que D2 ni siquiera se relaciona con un método meramente parecido al reclamado.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (a partir de aquí MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁵. Lo cual sucede en el presente caso y como se señaló anteriormente, el método reclamado incluyendo sus los sustratos y materias primas, es totalmente diferente al método divulgado en D1 o D2, solos o en combinación.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al método reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir del arte previo citado. De tal manera, en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no resulta obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo⁶. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

⁶ *Ibíd.*, Sección 10.1, p. 76.

nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

5. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por concepto de modificaciones voluntarias.