

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15862 de 8 de octubre 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.

PRIORIDADES: 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. Certificado de depósito de material biológico (Art. 26 Decisión 486 literal (j))

Debe allegar el Certificado de material biológico depositado porque la solicitud divulga las cepas de *Streptomyces fungicidicus* con números de depósito: PTA-124007 y PTA-124006 y dichas cepas son reivindicadas.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de julio de 2021, bajo el número NC2019/0005761, por ajustarse a los requisitos legales.

3. 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 24 del radicado N° NC2019/0005761 del 12 de julio de 2021.

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 disminuido-18 (*orf18*) y tanto una *orf24* aumentada como una *orf18* disminuido; 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*.



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0005761 el 31 de mayo de 2019, tituló la invención como: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACIDINA EN UNA CEPA GENÉTICAMENTE MODIFICADA DE STREPTOMYCES FUNGICIDICUS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “CEPA DE STREPTOMYCES FUNGICIDICUS GENÉTICAMENTE MODIFICADA PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACIDINA”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque mencionan una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) o un marco de lectura orf-18 disminuido (orf18), donde las expresiones “aumentado” y “disminuido” son ambiguas y no permiten distinguir el objeto de la invención del estado de la técnica. Por lo anterior, se evidencia que la única manera de definir la invención para que pueda ser comprendida y ejecutada por la persona medianamente versada en la materia es por el número de depósito para la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprenda un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) o por las secuencias de los plásmidos insertados, ya que el capítulo descriptivo no menciona las mutaciones puntuales realizadas para obtener una sobreexpresión de orf24 y no es posible extrapolar que cualquier mutación lleve a dicha sobreexpresión. Por otra parte, en cuanto a la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura orf-18 disminuido también es posible caracterizarlo por el número de depósito o mencionando que el orf18 disminuido corresponde a eliminar los nucleótidos 5 a 660 del orf18 de SEQ ID NO: 37. Adicionalmente, la reivindicación no es clara porque la expresión “uno o más genes” es imprecisa y no delimita el alcance de la invención. Se recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe incluir todas las características esenciales que permitan definir el alcance de la invención de manera clara y diferenciarla del estado de la técnica. Se sugiere mencionar el número de depósito de las cepas recombinantes desarrolladas o, de ser el caso, las secuencias SEQ ID NO de los plásmidos insertados.
- 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 (orf24) y un marco de lectura orf-18 disminuido. Cabe aclarar que, en los ejemplos 4 y 5 de la descripción se enseñan dos construcciones de cepas recombinantes con números de depósito ATCC PTA-124006 y ATCC PTA-124007 y ninguna de las dos presenta en conjunta los dos marcos de lectura orf24 aumentado y orf18 disminuido. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

- La reivindicación 1 no es clara porque las expresiones “*un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf-24) de SEQ ID NO: 38*”, “*un marco de lectura orf18 disminuido (orf18) de SEQ ID NO: 37*” y “*tanto un orf24 de SEQ ID NO: 38 aumentado como un orf18 disminuido de SEQ ID NO: 37*” no enseñan cuales son las mutaciones específicas frente a las secuencias relacionadas. Lo anterior considerando que, las secuencias con SEQ ID NO: 38 y la SEQ ID NO: 37 corresponden a secuencias de origen silvestre. Se sugiere incorporar en la reivindicación los números de depósito de las cepas recombinantes, de acuerdo con el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 16 y 20 no son claras porque mencionan “*un marco de lectura abierta orf18 (SEQ ID NO: 37)*” o “*un marco de lectura abierta aumentado orf24 (SEQ ID NO: 38)*” sin mencionar cuales son las mutaciones específicas en los orfs señalados. Se recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe incluir todas las características esenciales que permitan definir el alcance de la invención de manera clara y diferenciarla del estado de la técnica. Se sugiere incluir la estructura del vector, es decir, su SEQ ID NO de acuerdo con lo mencionado en el capítulo descriptivo.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Toda vez que, el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2019/0005761 el 31 de mayo de 2019) no enseña cuales fueron las mutaciones específicas llevadas a cabo en la cepa recombinante que comprende un orf-24 aumentado y en la cepa recombinante que comprende un orf-18 disminuido, que conduzcan a incrementar la producción de enduracidina. Asimismo, no se evidencian pruebas técnicas relacionadas con cepas mutantes que presenten un orf-24 aumentado y un orf-18 disminuido, así como tampoco se evidencian pruebas técnicas de que, cualquier modificación en uno o más genes modificados seleccionados del grupo que consiste en un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) de SEQ ID NO: 38 o un marco de lectura abierta disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37 genere sobreexpresión del orf24 e inhibición del orf18, respectivamente y, que adicionalmente, estas modificaciones se relacionen con una mayor producción de enduracidina.

Cabe aclarar que, en la descripción, únicamente se enseña la construcción de una cepa recombinante que sobreexpresa orf24 en *S. fungicidicus* BM38-2.24/16 con número de depósito ATCC PTA-124006 (Ej. 4) y la construcción de una cepa recombinante donde se ha eliminado el orf18 en *S. fungicidicus* con número de depósito ATCC PTA-124007 (Ej. 5).

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Toda vez que, el capítulo descriptivo presenta dos ejemplos numerados como 7. Adicionalmente, en la tabla 2 se menciona “*SfpXY52endorf24*”, sin embargo, dicha cepa no está relacionada en el capítulo descriptivo.

5. 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



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

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* y un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierto aumentado orf24. (SEQ ID NO: 38). (Reivs. 6, 9, 14, 20 a 23 completamente; 1, 7, 8, 10-13 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* y un vector de interrupción que comprende un marco de lectura abierto orf18. (SEQ ID NO: 37) que ha sido anulado. (Reivs. 2 a 5, 15 a 19 y 24 completamente; 1, 7, 8, 10-13 parcialmente).

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.

6. 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</i>	“Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in <i>Streptomyces</i> and other actinomycetes”	12 de septiembre de 2015

Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

	Microbiology & Biotechnology		
--	------------------------------	--	--

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 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).

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

7.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 20 consiste en: “Un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentado orf24 (SEC ID NO: 38), en donde el orf24 aumentado está unido operativamente a un promotor heterólogo” (Radicado N° NC2019/0005761 del 12 de julio de 2021).

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), en donde el orf24 aumentado está unido operativamente a un promotor heterólogo	Un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentada orf24 (SEC ID NO: 49, nt. 33630 a 34565) (Pág. 5 líneas [31-32], Ej. 1), en donde el orf24 aumentado está unido operativamente a un promotor heterólogo (Págs. 39, líneas [9-13], 40, líneas [1-2]).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del vector de expresión de la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 (Alineamiento 1), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

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

²Baltz R. (2015) Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improves production in Streptomyces and other actinomycetes. *J. Ind Microbiol Biotechnol.* 43 (2-3) 343-370. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364200/>.

Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

Score 1729 bits(936)	Expect 0.0	Identities 936/936(100%)	Gaps 0/936(0%)	Strand Plus/Plus
Query 1	GTGGAAATAAGTTTCGCTCTCCACCGACGGCTCCCCGGGATCGACGGGGAGAGTCCCCGAG	60		
Sbjct 33630	GTGGAAATAAGTTTCGCTCTCCACCGACGGCTCCCCGGGATCGACGGGGAGAGTCCCCGAG	33689		
Query 61	CACGTGGAAATGCTGGCCGCGCCGACACCGCGCTTCCACCGATCATGGTGACCGCCGCG	120		
Sbjct 33690	CACGTGGAAATGCTGGCCGCGCCGACACCGCGCTTCCACCGATCATGGTGACCGCCGCG	33749		
Query 121	ACCGGGCGGGTCATCGACGGCATGCACCGGCTGCGCGCCGCGATGCTGACGGGCGGTACG	180		
Sbjct 33750	ACCGGGCGGGTCATCGACGGCATGCACCGGCTGCGCGCCGCGATGCTGACGGGCGGTACG	33809		
Query 181	ACGATCGCGGTGAGGTTCTTCGACGGCACCGAGGAGGACGCCTTCGTCTCGCCGTGAAG	240		
Sbjct 33810	ACGATCGCGGTGAGGTTCTTCGACGGCACCGAGGAGGACGCCTTCGTCTCGCCGTGAAG	33869		
Query 241	TGGAACATCGCGACGGACTGCCGCTGTCCGCCGCGACGCCGCGGGCCGCCGGGGCGC	300		
Sbjct 33870	TGGAACATCGCGACGGACTGCCGCTGTCCGCCGCGACGCCGCGGGCCGCCGGGGCGC	33929		
Query 301	ATCATGGCCACCCATCCCCGGTGGTCGGACCGGATGATCGCTCGGTGGTGGCACCTCC	360		
Sbjct 33930	ATCATGGCCACCCATCCCCGGTGGTCGGACCGGATGATCGCTCGGTGGTGGCACCTCC	33989		
Query 361	GCCAGGACGGTCGCCGAGATCCGCCGACGCCGGCGCCGCCGGGGCGGGGAGCCACCC	420		
Sbjct 33990	GCCAGGACGGTCGCCGAGATCCGCCGACGCCGGCGCCGCCGGGGCGGGGAGCCACCC	34049		
Query 421	CGCATCGGCCGGGACGGCAGGGTACGCCCGCTCGACGTGAGCGAGGGCCCGACACTGGCC	480		
Sbjct 34050	CGCATCGGCCGGGACGGCAGGGTACGCCCGCTCGACGTGAGCGAGGGCCCGACACTGGCC	34109		
Query 481	CACGACATGATCGTCCGCGACCCGGGCTGTGCTGCGCCAGGTGCGCCGCGCGCCGGG	540		
Sbjct 34110	CACGACATGATCGTCCGCGACCCGGGCTGTGCTGCGCCAGGTGCGCCGCGCGCCGGG	34169		
Query 541	ATCTCGCCGGGACCGTCAGGGACGTGAGACACCGGATGCTCCGCGGTGAGGACCGGGTG	600		
Sbjct 34170	ATCTCGCCGGGACCGTCAGGGACGTGAGACACCGGATGCTCCGCGGTGAGGACCGGGTG	34229		
Query 601	CCCGCGCCCGGGCGCGCCGCTGCTGGAGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG	660		
Sbjct 34230	CCCGCGCCCGGGCGCGCCGCTGCTGGAGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG	34289		
Query 661	GGGAGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG	720		
Sbjct 34290	GGGAGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG	34349		
Query 721	AGGGCCGATCGGGCGCTGCGTCTCAACGAGAACGGACGCGACCTGCTGCGGCTTCTGGAT	780		
Sbjct 34350	AGGGCCGATCGGGCGCTGCGTCTCAACGAGAACGGACGCGACCTGCTGCGGCTTCTGGAT	34409		
Query 781	ATCCACACGGTCCGGCTGGAGGACTGGAACCGCATATCGAAAGCGTGCCGCCGACCGT	840		
Sbjct 34410	ATCCACACGGTCCGGCTGGAGGACTGGAACCGCATATCGAAAGCGTGCCGCCGACCGT	34469		
Query 841	CTGGAGACGGTGGCGCAGCTGGCAGCTCTGCGCGCGACAAATGGTCCGAGATCGCGTCA	900		
Sbjct 34470	CTGGAGACGGTGGCGCAGCTGGCAGCTCTGCGCGCGACAAATGGTCCGAGATCGCGTCA	34529		
Query 901	CGCATCGAAAGCAACGCATCACATCTGGCCGGGTGA	936		
Sbjct 34530	CGCATCGAAAGCAACGCATCACATCTGGCCGGGTGA	34565		

Alineamiento 1. Se enseña el alineamiento entre la SEQ ID NO:38 de la solicitud (Query) y la SEQ ID NO: 49 del documento D1 (Sbjct). Se evidencia que presentan 100% de identidad entre los nucleótidos 33630 a 34565 de la SEQ ID NO: 49 con la secuencia SEQ ID NO: 38 completa (nt 1 a 936) de la solicitud.

La reivindicación dependiente 21 tampoco cumple con el requisito de novedad.

7.2. 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) de SEQ ID NO: 38, un marco de lectura abierta disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37 y tanto una orf24 de SEQ ID NO: 38 aumentado como una orf18 disminuido de SEQ ID NO: 37 (...)” (Radicado N° NC2019/0005761 del 12 de junio de 2021).

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) de SEQ ID NO: 38	Una cepa recombinante de <i>Streptomyces fungicidicus</i> que comprende un gen modificado de SEQ ID NO: 49 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)

Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

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 (Ejs. 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]). Asimismo, este documento enseña: la SEQ ID NO: 49, que presenta un 100% de identidad desde los nucleótidos 33630 a 34565 con la SEQ ID NO: 38 de la solicitud (Alineamiento 1) y la SEQ ID NO: 24 (Listado de secuencias) que corresponde a la secuencia de aminoácidos del orf24 codificada por la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 38 de la solicitud.

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) de SEQ ID NO:38.

No hay efecto técnico asociado a la diferencia. Toda vez que, la reivindicación no especifica cuales son las mutaciones en el orf-24 de SEQ ID NO: 38 o el plásmido insertado o el número de depósito de la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que conducen al aumento en la expresión del orf-24. Asimismo, no se evidencia efecto técnico a cualquier mutación en el marco de lectura orf-24 de *Streptomyces fungicidicus*. Por lo que, no es posible asociar un efecto técnico a la materia reclamada.

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 obtener una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* alternativa?

Sin embargo, el incluir mutaciones en una cepa de *Streptomyces fungicidicus* 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 mutaciones en marcos de lectura abierta orf24 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, líneas [9-13], 40, líneas [1-2]).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 13, 22 y 23 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.

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



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/054945	1, 6 a 13, 22 y 23	Nivel Inventivo
		20 y 21	Novedad
D2	Baltz, R., 2015	1, 6 a 13, 22 y 23	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante de acuerdo con el radicado N° NC2019/0005761 del 12 de junio de 2021.

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“Con respecto a las objeciones frente a la claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que ésta fue limitada, de manera tal que ahora se especifica que el marco abierto de lectura aumentado 24 (orf24) de la cepa recombinante de Streptomyces fungicidus reclamada corresponde a la SEQ ID NO: 38, y el marco abierto de lectura disminuido 18 (orf18) corresponde a la SEQ ID NO: 37. De este modo, considero que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de protección pretendidos por la Reivindicación 1, toda vez que la materia allí reclamada se encuentra debidamente definida por sus características técnicas esenciales que la diferencian de lo divulgado en el estado de la técnica.*

En vista de lo anterior, considero que la solicitud del Despacho de incluir el número de depósito de la cepa recombinante reclamada correspondería a una limitación excesiva del derecho del inventor a reclamar protección para la totalidad del concepto legítimamente desarrollado. Es importante recordar que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este orden de ideas, no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho, como sucede en el presente caso.

Así, los elementos novedosos e inventivos de la materia reclamada en la Reivindicación 1 incluyen una modificación en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) de SEQ ID NO: 38, un marco de lectura abierta disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37 y tanto un orf24 de SEQ ID NO: 38 aumentado como un orf18 disminuido de SEQ ID NO: 37. El efecto técnico alcanzado con dichos elementos (i.e. producción mejorada de enduracidina) no se limita a las cepas recombinantes descritas o ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. En este sentido, considero respetuosamente que la objeción de claridad frente a la Reivindicación 1 ha sido superada.

*iii) De manera similar, en cuanto a la frase “uno o más genes”, aún presente en la Reivindicación 1, me permito señalar que tal expresión únicamente pretende establecer los requisitos mínimos que la invención requiere para poder ser reproducida. Asimismo, dicha expresión encuentra soporte en el hecho de que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, **sin importar la amplitud de éste** y dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad. En este caso particular, el Capítulo Descriptivo contiene siete ejemplos que ilustran la modificación de genes de regulación y genes de biosíntesis de Streptomyces fungicidicus*

Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

para mejorar la producción de enduracidina, lo que proporciona el sustento adecuado para la materia reclamada en las reivindicaciones.”

Se le aclara al solicitante que, la reivindicación 1 (Radicado N° NC2019/0005761 del 12 de julio de 2021) no es clara porque no define cuales son las mutaciones realizadas en los orf24 de SEQ ID NO: 38 y en el orf18 de SEQ ID NO: 37 de las cepas recombinantes de *Streptomyces fungicidicus* desarrolladas, que permitan diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica. Adicionalmente, no es clara porque las expresiones “uno o más genes”, “un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) de SEQ ID NO: 38”, “un marco de lectura abierta disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37” y “tanto un orf24 de SEQ ID NO: 38 aumentado como un orf18 disminuido de SEQ ID NO: 37” no definen el alcance de la invención. Ahora bien, teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo, y las características técnicas esenciales de la materia reclamada, se le reitera al solicitante eliminar expresiones imprecisas como “uno o más genes”, “aumentado” o “disminuido” e incorporar en la reivindicación el número de depósito de la cepa recombinante o las secuencias del plásmido insertado que conlleva a la sobreexpresión del orf-24 o el plásmido insertado que conlleva a la disminución en la expresión del orf-18 o a la eliminación en el marco de lectura de los nucleótidos 5 a 660 del orf18 de SEQ ID NO: 37 de acuerdo con lo desarrollado en el capítulo descriptivo.

Argumentos respecto a unidad de invención

El solicitante argumenta que *“Consecuentemente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que las cepas recombinantes reclamadas hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes y no se encuentra divulgado en el documento citado por el Despacho, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reclamado.”*

Se aclara que no es así porque no se evidencian elementos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones reclamadas. Toda vez que, el documento WO2008054945 ya enseña el orf18 y el orf-24 comprendidos dentro de la SEQ ID NO: 49 de *Streptomyces fungicidicus*, y su relación en la síntesis de enduracidina. Por lo tanto, la objeción por Art. 25 de la Decisión 486, se mantiene.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante argumenta que *“En respuesta a esta objeción, me permito señalar que la nueva Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 22) fue limitada de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 23 en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Así, la Reivindicación 20 ahora reclama un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta aumentado orf24 (SEQ ID NO: 38), en donde el orf24 aumentado está unido operativamente a un promotor heterólogo.”*

Por otro lado, D1 describe un locus de 116 kb (SEQ ID NO:49), que cubre al menos 40 marcos abiertos de lectura (ORFs, por sus siglas en inglés), entre los cuales se encuentran 25 ORFs referidos como ORF22 a ORF46, que presentan las SEQ ID NOs: 22 a 46, respectivamente (véase página 2, líneas 2 a 13 de D1). Dicho documento no describe específicamente las secuencias específicas de un orf24 aumentado de SEQ ID NO: 38, ni tampoco que el orf24 aumentado está unido operativamente a un promotor



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

heterólogo. De hecho, la materia reclamada en las Reivindicaciones 9 y 10 de D1 aludidas por el Despacho en su examen reclaman un ácido nucleico que codifica cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NOs: 22 a 46, o secuencias que son al menos 80% idénticas a dichas secuencias, lo cual abarca un gran número de posibles variantes, sin incluir una referencia específica de las secuencias aquí reclamadas o una modificación (i.e. aumento) de las secuencias que mejore la producción de enduracidina

Asimismo, la Reivindicación 5 de D1 tampoco anticipa la Reivindicación 20 de la presente solicitud, ya que no divulga un orf24 aumentado de SEQ ID NO: 38 que esté unido operativamente a un promotor heterólogo.”

Se aclara al solicitante que de acuerdo con el nuevo examen de patentabilidad las reivindicaciones 20 y 21 no son novedosas a la luz del documento D1, toda vez que, el D1 divulga un vector de expresión que comprende el orf-24 de SEQ ID NO: 38 y que está unido a un promotor heterólogo, específicamente la SEQ ID NO: 49 (nt 33630 a 34565) del documento D1 presenta 100% de identidad con la SEQ ID NO: 38 reclamada en la solicitud. Tal como se mencionó en el numeral 7.1.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente que la presente invención se encuentra dirigida a una cepa recombinante de Streptomyces fungicidicus que comprende uno o más genes modificados seleccionados del grupo que consiste en un marco de lectura abierta aumentado-24 (orf24) de SEQ ID NO: 38, un marco de lectura abierta disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37 y tanto un orf24 de SEQ ID NO: 38 aumentado como un orf18 disminuido de SEQ ID NO: 37; 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.*

Ahora bien, con respecto al arte previo citado por el Despacho, cabe reiterar que D1 divulga un locus de 116 kb (SEQ ID NO: 49), que cubre al menos 40 ORFs, entre los cuales se encuentran 25 ORFs denominados ORF22 a ORF46, que presentan las SEQ ID NOs: 22 a 46, respectivamente. Adicionalmente, en la página 11, D1 menciona que “genes específicos en el cluster final pueden ser eliminados o interrumpidos para crear una deficiencia de los compuestos precursores que resulta en la eliminación o reducción de la biosíntesis de enduracidina. La lesión genética puede ser complementada por la expresión de genes similares de otros organismos productores de antibióticos, o por la adición exógena del compuesto faltante, o un análogo del mismo, para restaurar la producción de antibiótico o generar enduracidinas novedosas” (Mi traducción).”

Se reitera al solicitante que, el documento D1 es el más cercano del estado de la técnica porque enseña una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende uno o más genes involucrados en la producción de enduracidina, entre los que se encuentra el marco de lectura abierto orf-24. Asimismo, enseña la SEQ ID NO: 49, la cual comprende el 100% de los nucleótidos de la SEQ ID NO: 38 reclamada en la presente solicitud. Este documento también enseña métodos para el desarrollo de cepas recombinantes que presenten genes asociados a la síntesis de enduracidina. En este punto es importante reiterar que, si lo que desea el solicitante es reclamar la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que presenta sobreexpresión del orf-24, se evidencia que ésta tiene como característica esencial su número de depósito, el cual se sugiere nuevamente incorporar en la reivindicación 1, o la SEQ ID NO del plásmido



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

insertado en la cepa recombinante, con el fin de limitar el alcance de la invención y así poder asociar el efecto técnico a la materia reclamada y que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla.

El solicitante argumenta que *“A diferencia de D1, la presente invención está dirigida a mejorar la producción de enduracidina al proporcionar una cepa recombinante novedosa de Streptomyces fungicidicus que comprende uno o más genes modificados seleccionados del grupo que consiste en un orf24 aumentado, un orf18 disminuido, y tanto un orf24 aumentado como un orf18 disminuido.*

Adicional a lo anterior, los Ejemplos de D1 muestran que todas las mutaciones disruptivas en marcos abiertos de lectura deseados llevan a la eliminación de la biosíntesis de enduracidina, lo cual es completamente opuesto al aumento en la biosíntesis de enduracidina alcanzado por el orf18 incluido en la cepa modificada de la presente invención, lo cual conlleva a un aumento en la producción de enduracidina. En este sentido, las enseñanzas de D1 hubieran alejado a la persona medianamente versada en la materia de las cepas recombinantes de la presente invención.

Las múltiples deficiencias de D1 señaladas anteriormente no son solucionadas por D2. En particular, este documento divulga posibles modificaciones que afectan la producción de metabolitos secundarios en Streptomyces y otros actinomicetos. En su Tabla 2, D2 menciona la enduracidina como uno de muchos metabolitos secundarios. Sin embargo, dicho arte previo no proporciona alguna guía adicional que le indique a la persona medianamente versada en la materia cómo modificar orfs específicos para mejorar la producción de enduracidina, ni mucho menos enseña o sugiere que un orf24 aumentado y/o un orf18 disminuido puedan llevar a obtener una producción mejorada de enduracidina.

De este modo, es claro que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 no le permitirían a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia e inequívoca a obtener la cepa modificada de Streptomyces fungicidicus de la presente invención, mucho menos a observar los efectos técnicos asociados a la misma. Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho a los Ejemplo 2 a 5 del Capítulo Descriptivo, cuyos resultados demuestran que con las cepas genéticamente modificadas de la presente invención se obtuvieron rendimientos de enduracidina entre 1,2 a 4,6 veces mayores a los rendimientos obtenidos con sus respectivas cepas parentales, lo cual conlleva consecuentemente a una producción de enduracidina más costo-efectiva.”

Se reitera al solicitante que, el documento D1 ya se refiere a la asociación del orf24 con la producción de enduracidina y que el documento D2 enseña métodos para la regulación positiva o negativa de genes involucrados en la biosíntesis de metabolitos secundarios como la enduracidina en *Streptomyces fungicidicus*. Por lo que, la motivación para generar cambios en el orf24 de *S. fungicidicus* que conduzcan a su sobreexpresión se encuentra en los documentos D1 y D2 en conjunto, toda vez que, cambios en una secuencia de ácido nucleico para incrementar el nivel de expresión de un marco de lectura abierto específico son procedimientos de rutina para la persona versada en la materia técnica.

Finalmente, se desea señalar que no está probado en la solicitud que uno o más genes o que cualquier cambio en el orf-24 conduzca a su sobreexpresión y la consecuente mayor producción de enduracidina, por lo que no es posible asociar un efecto técnico a la materia reclamada. Cabe aclarar que, el efecto técnico debe estar sustentado por la cepa recombinante de *S. fungicidicus* desarrollada. En consecuencia, de acuerdo con lo



Oficio N° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

anteriormente mencionado y a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, la invención carece de 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.

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° 15862 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005761

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0005761				1°		2°	X	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)			2 a 5, 15 a 19, 24; 1, 7, 8, 10 a 13 parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda						1, 6 a 14, 20 a 23					
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, 6 a 13, 22 y 23	Resumen, Reivs. 1 a 48, Págs. 39, línea [9-13], 40, línea [1-2], Fig. 3B				Y			
			20 y 21					X			
EPO	CN105039382	11/11/2015	-	-				A			
	Baltz R.	12/09/2015	1, 6 a 13, 22 y 23					Todo el documento	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° 15862 de 8 de octubre 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: 23/08/2021	
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre	