

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0011643
Asunto: Solicitud de patente para: UN MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE NIVEL ALTO DE CRM197
Solicitante: BIOLOGICAL E LIMITED
Fecha de solicitud: 21 de octubre de 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **12231**, notificado el 03 de agosto de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **14** Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se elimina de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio las expresiones “*mejorado*” y “*aproximadamente*”;
- Se modifica la Reivindicación 1 para reemplazar la expresión “*Corynebacterium diphtheria*” por “*Corynebacterium diphtheriae*”;
- Se modifican las Reivindicaciones 1, 11 y 12 para especificar que el medio de fermentación es un medio no desferrado, y que el método no emplea maltosa como fuente de carbono. Dicha modificación encuentra soporte en la Página 10, líneas 5 y 6, y Página 12, líneas 9 y 10 del Capítulo Descriptivo modificado adjunto;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650

MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Se modifican las Reivindicaciones 1 y 12 para especificar que el medio de fermentación no incluye tirosina ni asparagina, de acuerdo con lo divulgado en la Página 16, líneas 5 a 7 del Capítulo Descriptivo modificado adjunto;
- Se modifica la redacción de la Reivindicación 6 de manera que se elimina la frase “combinación de fenilalanina, arginina y otros aminoácidos” y se especifica que el medio de fermentación es no desferrado en línea con la modificación efectuada a la Reivindicación 1. De esta forma, la Reivindicación 6 ahora se limita a especificar la cantidad en la que se encuentra presente la fenilalanina y la arginina en el medio de fermentación;
- Se modifica la Reivindicación 14 para limitar la cantidad de CRM₁₉₇ allí reclamada a un rango entre 150 mg/L a 500 mg/L; y
- Se elimina la Reivindicación 15.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Respondiendo a las amables sugerencias y comentarios del Examinador, presento junto con este memorial un Capítulo Descriptivo modificado, en el cual se han incluido las siguientes correcciones:

- Se reemplaza la expresión “*Corynebacterium diphtheria*” por “*Corynebacterium diphtheriae*”; y,
- Se elimina de la Página 8 la referencia a la valina e isoleucina asociados a un efecto negativo en la síntesis de CRM₁₉₇ (líneas 16 y 17).

Con respecto a la última modificación, quisiera respetuosamente señalar que la valina e isoleucina son aminoácidos esenciales extremadamente hidrofóbicos, los cuales son

empleados en la biosíntesis de proteínas. Los presentes inventores han encontrado, por ejemplo, que a un diseño básico de experimento de Plackett Burman, la valina e isoleucina a ≤ 1 g/L cuando se combinan con ácido aspártico, glutamina, glicina, leucina, a una temperatura de 35° a 36°C, proporcionan un efecto positivo. Dicha afirmación es además soportada y demostrada por la presencia de valina e isoleucina en el medio de fermentación a una concentración de 1 g/L en los datos experimentales presentados en el Capítulo Descriptivo (Tabla I, Página 25). La composición del medio y los ingredientes fueron diseñados siguiendo el diseño de Plackett Burman mencionados en la Página 8.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO AL TÍTULO

Respondiendo a la objeción respecto a la falta de relación del título con el objeto de la solicitud, se modifica este de acuerdo con la sugerencia del Examinador de manera que ahora lee:

“UN MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE NIVEL ALTO DE CRM197”

Así, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONSISTENCIA

IV.1. Considero superada la objeción del Examinador con respecto a la falta de claridad del Capítulo Descriptivo, toda vez que el término *Corynebacterium diphtheriae* ha sido corregido tal como se detalla en el numeral II del presente memorial.

IV.2. El Examinador objeta la Reivindicación 1 por falta de claridad dado que esta falla en incluir todas las características técnicas esenciales que definen la invención. En respuesta a la presente objeción, se ha modificado la Reivindicación 1 para especificar que el medio de fermentación es no desferrado, que el medio no comprende los aminoácidos

tirosina y asparagina, y que el método no emplea maltosa como fuente de carbono. Por tanto, considero que la presente invención define ahora adecuadamente las características esenciales que la hacen distinta del arte previo y que son responsables del efecto técnico obtenido, tal como se discute posteriormente en este memorial.

Adicionalmente, quisiera respetuosamente aclarar que, en el presente caso, el Solicitante no pretende reclamar una modificación puntual de la cepa de *Corynebacterium diphtheriae*, sino un método para incrementar el rendimiento de CRM₁₉₇. Por este motivo, la cepa de *Corynebacterium diphtheriae* se menciona en el preámbulo de la Reivindicación 1 y no en su parte característica, lo cual sugiere que dicha cepa hace parte del conocimiento del arte previo. Aunque la invención ha sido ejemplificada utilizando una cepa específica, la invención puede ser ejecutada con cualquier otra cepa de *Corynebacterium diphtheriae* siempre que tenga un número de copias incrementado del gen CRM₁₉₇.

Para que el método reclamado pueda ser debidamente ejecutado partiendo de una cepa que cumple con las características mencionadas en el párrafo anterior conocidas en el campo técnico, y permita obtener un mayor rendimiento de CRM₁₉₇, únicamente se requiere que se especifiquen ciertas condiciones del medio de cultivo las cuales se encuentran definidas en la Reivindicación 1. Por tanto, la presente invención no requiere de la especificación de la modificación específica de la cepa de *Corynebacterium diphtheriae*, toda vez que esta no corresponde a una característica novedosa e inventiva de la invención, ni tampoco corresponde al desarrollo de los presentes inventores.

Así mismo, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador sobre la necesidad de definir la lista de aminoácidos y sus proporciones en la Reivindicación 1. Esta reivindicación ya establece las características esenciales del medio de fermentación, siendo este uno que comprende más de 10 aminoácidos diferentes de tirosina y asparagina y que además es no desferrado, entre otras características. Cualquier otra limitación solo correspondería a una restricción arbitraria del alcance de protección al cual el Solicitante tiene derecho. Adicionalmente, quisiera resaltar que la lista específica de aminoácidos y sus proporciones ya se encuentra definida en las Reivindicaciones 4 y 5, siendo así el Capítulo Reivindicatorio claro cuando evaluado en su totalidad.

IV.3. Con respecto a la objeción del Examinador sobre las Reivindicaciones 1, 11 y 12 según la cual estas no son claras ni concisas dado que reclaman en más de una reivindicación independiente un método para la producción de CRM₁₉₇, quisiera respetuosamente señalar que la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC)¹ explícitamente indica que la solicitud puede contener más de una reivindicación independiente de proceso. Por tanto, el solicitante se encuentra en la capacidad de obtener una protección independiente para los métodos definidos en las Reivindicaciones 1, 11 y 12, más aun, teniendo en cuenta que el alcance de protección de cada uno de los métodos allí reclamados es diferente. En consecuencia, solicito amablemente al Examinador reconsiderar y dar por superada la presente objeción.

Adicionalmente, me permito señalar que la expresión “*mejorado*” ha sido eliminada de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, dándose por superada la objeción.

IV.4. Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, se ha incluido dentro de las Reivindicaciones 1 y 12 la limitación según la cual el medio de fermentación incluye aminoácidos diferentes de tirosina y asparagina. Es decir, los aminoácidos tirosina y asparagina quedan excluidos del alcance de la invención en concordancia con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo.

Por otro lado, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador respecto a la falta de claridad de la expresión “*más de 10 aminoácidos*”. En primer lugar, cualquier persona medianamente versada en la materia conocería que no existe un número infinito de aminoácidos, sino que estos se limitan a un número finito y pequeño de aminoácidos esenciales y no esenciales². Por tanto, el alcance de la expresión “*más de 10 aminoácidos*”, de los cuales además se excluye la tirosina y asparagina, sería perfectamente claro para cualquier experto en el campo técnico.

En segundo lugar, quisiera señalar que contrario a lo afirmado por el Examinador, la invención sí ejemplifica una lista de más de 10 aminoácidos contenidos el medio de

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.4.1

² https://www.researchgate.net/figure/1-List-of-Essential-and-Nonessential-Amino-Acids_tbl1_272179932

fermentación (Tabla I, Página 25 del Capítulo Descriptivo) por medio de los cuales se obtiene el efecto técnico deseado. Por tanto, considero que la expresión “*más de 10 aminoácidos*” recitada en las Reivindicaciones 1 y 12 es clara y concisa, y cuenta con debido sustento en la descripción.

IV.5. Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador respecto a la supuesta falta de claridad de la expresión “*basado en el modelo de flujo metabólico*”. Al respecto, quisiera resaltar que el modelo de flujo metabólico es descrito en las Páginas 11 y 12 del Capítulo Descriptivo modificado adjunto y es además ilustrado en la Figura 2 de la solicitud. Además, este modelo es aplicado en el Ejemplo 3. La persona medianamente versada en la materia comprendería que el modelo del flujo metabólico esta basado en el control dinámico online de parámetros tales como pH, oxígeno disuelto (DO), agitación (por ejemplo RPM), CO₂, O₂ residual en el gas de escape, y en la tasa de transferencia de calor (HTR). Esto es ilustrado en la Figura 2 de la solicitud. Adicionalmente, esta Figura 2 muestra la corrección del OTR (tasa de transferencia de oxígeno) / MTR (tasa de transferencia de masa) / HTR (tasa de transferencia de calor). En el modelo de flujo metabólico, el radio del metabolismo de carbón es asociado a un control lógico de los parámetros mencionados anteriormente, para mantener una condición de cultivo al punto de ajuste (SP) de la Figura 2.

El modelo de balance del flujo metabólico se activa y controla por SCDA (Control de supervisión y Adquisición de Datos), cuando la fuente de carbono se agota en la fase de lote. Cuando la fuente de carbono se agota, se presenta un desbalance del sistema en donde el modelo se activa por medio de la detección online de los parámetros pH:DO:CO₂:Agitación: ΔHTR. Por ejemplo, cada vez que el carbono se agota o acumula, se presenta una acumulación de ácido en el sistema y posteriormente, cuando el sistema revisa el %DO en el siguiente ciclo, habría una menor demanda de oxígeno que conlleva al %DO a incrementar, y variar por consiguiente la cantidad de agua fría requerida para mantener el ΔHTR a la temperatura determinada. Posteriormente, el sistema toma una acción correctiva mediante control de la alimentación en modo pulsado, hasta que el sistema se estabilice. Este ciclo se monitorea de manera constante, interpretando los datos en línea de pH, DO, la ingesta de agua de refrigeración como medida básica. Vale la pena resaltar que el modelo de flujo metabólico de la presente invención es muy simple de ejecutar y no requiere de un análisis de metabolitos.

X. Feng, et al.³ muestra que la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad de la presente invención, estaría familiarizado con el modelo de balance de flujo, que es similar al modelo de flujo metabólico de la presente invención. Este artículo describe en la Página 1 un análisis de balance de flujo (FBA), en donde se divulga lo siguiente: *“El análisis de balance de flujo (FBA) perfila las tasas de reacciones enzimáticas basadas en el balance de masa estequiométrico, el conocimiento de las restricciones de reacción y las mediciones de los flujos de entrada / salida (...)”*. Para pronta referencia del Examinador, se anexa al presente memorial el artículo de X. Feng, et al. aquí citado.

Por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia comprendería a partir de la descripción y las Figuras de la presente solicitud, y tomando en consideración su conocimiento en la técnica, cómo se va a llevar a cabo el paso de suplementar el medio con glucosa y nutrientes basado en el modelo de flujo metabólico. Tal como se indica en la Página 11, líneas 16-23, el modelo de flujo metabólico trabaja en las condiciones de la limitación de fuente de carbono durante el cultivo, lo cual adicionalmente se aclara en el Capítulo Reivindicatorio al excluir de dicha fuente de carbono a la maltosa.

IV.6. Respondiendo a la amable anotación del Examinador respecto a los aminoácidos valina e isoleucina, estos han sido eliminados de la Página 8 del Capítulo Descriptivo de los aminoácidos asociados a un efecto negativo en la síntesis de CRM₁₉₇. Tal como se mencionó en la Sección II del presente memorial, la valina e isoleucina son aminoácidos esenciales extremadamente hidrofóbicos, los cuales son empleados en la biosíntesis de proteínas. Los presentes inventores han encontrado, por ejemplo, que a un diseño básico de experimento de Plackett Burman, la valina e isoleucina a ≤ 1 g/L cuando se combinan con ácido aspártico, glutamina, glicina, leucina, a una temperatura de 35° a 36°C, proporcionan un efecto positivo. Dicha afirmación es soportada y demostrada por la presencia de valina e isoleucina en el medio de fermentación a una concentración de 1 g/L en los datos experimentales presentados en el Capítulo Descriptivo (Tabla I, Página 25). Por tanto, considero que el Capítulo Descriptivo se encuentra ahora en concordancia con los datos experimentales presentados y con el Capítulo Reivindicatorio, dándose así superada la presente objeción.

³ Xueyang Feng, You Xu, Yixin Chen, Yinjie J. Tang, *PLoS Computational Biol*, 8 (2012) 1 - 11

IV.7. Considero superada la objeción sobre la expresión “*aproximadamente*”, toda vez que esta ha sido eliminada de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto tal y como se detalla en el numeral I del presente memorial.

IV.8. Con respecto a la objeción sobre la Reivindicación 6, me permito señalar que esta ha sido modificada para eliminar la expresión “*aproximadamente*”. Así, esta Reivindicación define ahora claramente que la fenilalanina y arginina están presentes en el medio de fermentación en una cantidad menor de 1 g/L. Dicho valor es perfectamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia y no impide el análisis de patentabilidad de la invención. Cualquier experto reconocería que cualquier valor menor a 1g/L de fenilalanina y arginina divulgado en un documento del arte previo anticiparía la característica en cuestión. Por tanto, considero que el término es perfectamente claro para cualquier experto en el tema y no impide el análisis de patentabilidad de la solicitud. En consecuencia, debe ser admitido.

Adicionalmente, la expresión “*otros aminoácidos*” ha sido eliminada de la Reivindicación 6, dando así superada la objeción sobre este respecto.

IV.9. Respondiendo a la amable anotación del Examinador con respecto a la Reivindicación 14, señalo que esta ha sido modificada y limitada a un rango entre 150 mg/L a 500 mg/L de acuerdo con el sustento evidenciado en el Capítulo Descriptivo. Por tanto, considero superada esta objeción.

IV.10. Así mismo, considero superada la objeción del Examinador sobre la Reivindicación 15, toda vez que esta ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

V. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

V.1. El Examinador objeta el Capítulo Descriptivo por que este no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutarla, toda vez que no se evidencia el desarrollo de un método para la producción de CRM₁₉₇ que comprenda cualquier combinación de “*más de 10 aminoácidos*”, no se evidencian pruebas técnicas que se asocien al rendimiento de CRM₁₉₇ superior a 1g/L, y no se evidencia el desarrollo de un método para fabricar una vacuna de conjugado.

En respuesta a lo anterior, quisiera empezar por reiterar que el Examinador parece estar obviando que no existe un numero infinito de aminoácidos, sino que estos se limitan a una lista puntual de aminoácidos esenciales y no esenciales, los cuales se encuentran en su gran mayoría ejemplificados en la Tabla 1.

En segundo lugar, es importante tener en cuenta que los ejemplos en el campo de patentes únicamente tienen propósitos ilustrativos y no deben por tanto considerarse como limitantes de una solicitud. La solicitud ya presenta ejemplos suficientes mediante los cuales una persona medianamente versada en la materia podría extrapolar y obtener la totalidad del alcance reclamado. Por tanto, el Capítulo Descriptivo expone la mejor manera de llevar a cabo la invención de manera una suficiente y adecuada.

Así mismo, quisiera señalar que el Examinador parece estar confundiendo el análisis del Capítulo Descriptivo con aquel del Capítulo Reivindicatorio. El Capítulo Descriptivo ya menciona que el uso de la tirosina y asparagina es excluido del alcance de la invención, lo cual además ahora se refleja en el Capítulo Reivindicatorio tal como se menciona en el numeral I del presente memorial. De la misma manera, se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio el rango de CRM₁₉₇ superior a 1 – 5 g/L, junto con el desarrollo de un método para fabricar una vacuna de conjugado. A pesar de que estos sean mencionados en el Capítulo Descriptivo, no hacen parte del alcance de protección buscado en el Capítulo Reivindicatorio. Por tanto, amablemente solicito al Examinador considerar superada la presente objeción.

V.2. El Examinador objeta la claridad del Capítulo Descriptivo por que se les atribuye a la valina e isoleucina tanto un efecto positivo como negativo en la síntesis de CRM₁₉₇, y

porque comprende errores ortográficos al mencionar a la bacteria “*Corynebacterium diphtheriae*”.

En línea con las modificaciones descritas en el numeral II del presente memorial, señalo que el término “*Corynebacterium diphtheriae*” ha sido corregido, y la valina e isoleucina han sido removidos del fragmento de la Página 8 en donde se les asocia un efecto negativo. Por tanto, considero superadas las objeciones del Examinador sobre este respecto.

VI. ARTE PREVIO

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad: 22 de abril de 2017.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2013/068568	<i>“Fermentation media free of animal-derived components for production of diphtheria toxoids suitable for human vaccine use”</i>	16 de mayo de 2013
D2	EP0616034	<i>“Plasmid for production of CRM protein and diphtheria toxin”</i>	20 de octubre de 2004
D3	WO 2005/056773	<i>“Production of diphtheria toxin”</i>	23 de junio de 2005

VII. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador ha objetado la novedad del método para fabricar una vacuna de conjugado reclamado antiguamente en la Reivindicación 15, contra las enseñanzas del documento D1. En respuesta a esta objeción, me permito señalar que la Reivindicación 15 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto tal y como se detalla en el numeral I del presente memorial. Por tanto, considero que toda objeción al respecto se ve superada.

VIII. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1, 11 y 12 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D2 y D3, dado que el método reclamado podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a las diferencias entre la presente invención y D2.

Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo cómo el arte previo citado no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1.

Me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nueva Reivindicación 1 reclama:

1. Un método para la producción de CRM₁₉₇ con alto rendimiento utilizando cepa diseñada de *Corynebacterium diphtheriae* que tiene el número de copias incrementado del gen CRM₁₉₇, caracterizado porque el método comprende cultivar la cepa en un medio de fermentación no desferrado que comprende más de 10 aminoácidos diferentes de tirosina y asparagina y que está libre de componentes derivados de animales, en donde no se emplea maltosa como fuente de carbono.

Tomando al documento D2 como arte previo más cercano a la invención allí definida, únicamente para propósitos argumentativos, este describe un método mejorado para la producción de CRM₁₉₇ usando una cepa de *C. diphtheriae* modificada genéticamente, en el que la ingeniería genética comprende aumentar el número de copias del gen CRM₁₉₇ transformando cepas de *C. diphtheriae* con un plásmido que comprende el gen CRM₁₉₇ y expresando el mismo plásmido bajo condiciones adecuadas.

Sin embargo, D2 describe que las cepas de *C. diphtheriae* modificadas genéticamente se deben cultivar en medio desferrado (Par. [0008] de D2). Además, D2 no enseña el cultivo de cepas de *C. diphtheriae* modificadas genéticamente en un medio que carece de los aminoácidos tirosina y asparagina. Tampoco menciona que no se use maltosa como fuente de carbono. En consecuencia, estas tres características constituyen las diferencias técnicas entre la presente invención y el documento D2.

Contrario a la opinión del Examinador, estas diferencias si tienen consigo la ventaja técnica de obtener un método que alcanza una producción de alto rendimiento de

CRM₁₉₇. Los presentes inventores llevaron a cabo varios niveles de diseños experimentales, sobre los cuales encontraron que el uso de tirosina y asparagina resultó en una disminución en el rendimiento general de CRM₁₉₇ y, por lo tanto, estos aminoácidos no son parte de la invención (Página 8, líneas 21-23). Este efecto técnico está respaldado por la composición del medio de fermentación en los datos experimentales, en los que tanto la tirosina como la asparagina no forman parte de la composición (Tabla-I, página 25). Además, los inventores encontraron que, en comparación con la maltosa, la glucosa dio una mejor respuesta / control sobre el mecanismo basado en la retroalimentación del modelo de flujo metabólico.

En cuanto a D3, este se refiere a un método para la producción de proteína diftérica que comprende cultivar la cepa de *Corynebacterium diphtheriae* en un medio de fermentación. Sin embargo, D3 divulga que el medio de cultivo puede comprender todos los aminoácidos naturales y que la fuente de carbohidratos puede contener maltosa (párrafo 4, página 3). De hecho, la composición optimizada y ejemplificada en D3 del medio libre de componentes animales consta de 19 aminoácidos, incluida la tirosina y asparagina (Tabla 12) las cuales no hacen parte el alcance de protección de la nueva Reivindicación 1. D3 también menciona a la asparagina como uno de los aminoácidos clave en los medios de cultivo (Párrafo 2, página 15), lo cual es contrario a lo encontrado por los presentes inventores.

En vista de lo anterior, se evidencia que una persona medianamente versada en la materia no hubiese podido llegar a la presente invención mediante la combinación de las enseñanzas de D2 y D3. Por consiguiente, la presente invención reviste de nivel inventivo.

IX. PETICIÓN

Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **14** reivindicaciones;
2. Capítulo Descriptivo modificado;

3. Anexo A – Artículo de X. Feng et Al;
4. Pago en línea por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25063-0841-0002-8
LAC\LAC\ID-308609\WPC25063
No. M-2021-308609\LAC