

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

Señores
TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL AUMENTO DE LA EXTRACCIÓN DE SÓLIDOS DE LOS GRANOS DE CAFÉ”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2018/053900
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2018.
PRIORIDAD: GB 1708665.3 31 de mayo 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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

De conformidad con lo establecido en el artículo 9 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina advierte que se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones 1-11 y 14 – 19 y 22 - 30 completamente, 13, 20 y 21 parcialmente; pero no para las reivindicaciones 12 completamente, 13, 20 y 21 parcialmente, porque las SEQ ID NO: 37-41 no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para las reivindicaciones 12 completamente, 13, 20 y 21 parcialmente la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación internacional.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de febrero de 2022, bajo el número NC2019/0014435, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de mejorar el café por medio de la modificación genética de las plantas de café, de tal forma que se acorte potencialmente el periodo de tiempo que le toma a la planta la introducción de nuevos rasgos, principalmente relacionados con la resistencia o la calidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un procedimiento de aumento de la capacidad de extracción de sólidos de los granos de café, comprendiendo el procedimiento: (a) someter una célula vegetal de café a un agente de edición del ADN dirigido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una alfa-D-galactosidasa para dar como resultado una mutación de pérdida de función en dicha secuencia de ácido nucleico que codifica dicha alfa-D-galactosidasa; y (b) regenerar una planta a partir de la célula vegetal; donde dicha planta de café es de la especie *Coffea canephora*; y donde dicha

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

secuencia de ácido nucleico que codifica la alfa-D-galactosidasa se selecciona de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-4.

4. De la solicitud de patente

4.1 Título

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “PROCEDIMIENTO PARA AUMENTAR LA EXTRACCIÓN DE SÓLIDOS DE LOS GRANOS DE CAFÉ Y UNA CONSTRUCCIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN AGENTE DE EDICIÓN DEL ADN DIRIGIDO A LA ALFA-D-GALACTOSIDASA DEL CAFÉ ESTANDO UNIDO OPERATIVAMENTE A UN PROMOTOR VEGETAL”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona “*someter una célula vegetal de café a un agente de edición del ADN dirigido a una secuencia de ácido nucleico*” pero dicha expresión no es precisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar el nombre de las enzimas y/o sistemas que permiten editar el ADN, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 5 no es clara porque menciona “*dicha mutación se selecciona de entre el grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución*” pero no es claro si se deben realizar todos los tipos de mutaciones de manera simultánea para obtener la pérdida de función del gen que codifica para la enzima alfa-D.galactosidasa.
- La reivindicación 5 no es clara porque menciona “*dicha mutación se selecciona de entre el grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución*”, sin embargo, la reivindicación 30 menciona que se trata de una planta no transgénica que de acuerdo con la descripción presenta dicho nombre porque “*la planta no comprende un transgén que codifique el agente de edición del ADN, un transgén que codifica un marcador genético o un indicador, o no comprende un transgén que codifique cualquiera de entre un agente de edición de ADN, el marcador genético, o el indicador*” de esta forma, no es claro porque se incluye inserción como posible opción en la reivindicación 5 cuando lo más posible es que se trate de una delección, dado que, una inserción podría sugerir un transgén. Se sugiere realizar las correcciones respectivas para dar claridad a la reivindicación.
- La reivindicación 6 no es clara porque menciona “*someter es a una construcción de ácido nucleico que codifica dicho agente de edición del ADN*” pero no menciona las características técnicas esenciales de la construcción de ácido nucleico y, por tanto, no permite distinguir del estado de la técnica. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales respectivas de acuerdo con el capítulo descriptivo. Adicionalmente la frase “*someter es a una construcción de ácido nucleico que codifica dicho agente de edición del ADN*” no es clara y debe ser redactada correctamente de acuerdo con la intención de esta.



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

- La reivindicación 7 no es clara porque menciona *“El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (a) de someter es por un procedimiento de suministro libre de ADN”*, sin embargo, no se entiende que significa *“procedimiento de suministro libre de ADN”*, dado que, dependerá del sistema de edición de genoma que se esté usando y no proporciona suficiente información para que una persona normalmente versada en la materia realice el procedimiento reclamado en la solicitud. Se sugiere realizar las correcciones respectivas para mejorar la claridad.
- Las reivindicaciones 8 y 16 no son claras porque mencionan *“en los que dicho agente de edición del ADN es de un sistema de edición de ADN seleccionado de entre el grupo que consiste en meganucleasas, nucleasas con dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras tipo activadoras de la transcripción (TALEN) y CRISPR-Cas”* cuando debería ser *“en los que dicho agente de edición del ADN es un sistema de edición de ADN seleccionado de entre el grupo que consiste en meganucleasas, nucleasas con dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras tipo activadoras de la transcripción (TALEN) y CRISPR-Cas”*. Así mismo, se sugiere eliminar esta reivindicación, dado que, los ejemplos presentados en el capítulo reivindicatorio solo se refieren a un sistema CRISPR-Cas como lo menciona la reivindicación 9. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.
-
- La reivindicación 12 no es clara porque menciona *“El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en los que dicho agente de edición del ADN comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38-41”* pero estas secuencias son únicamente las correspondientes a los sgARN pero no se menciona las secuencias que codifican para el sistema CRISPR-Cas usado y el cual debe ir dentro del plásmido para la transformación de las plantas de café. Se sugiere que además de incluir los sgRNA se incluyan las SEQ ID NO de cada uno de los componentes del sistema de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 14 y 22 no son claras porque mencionan *“que dicho agente de edición del ADN se dirige a una pluralidad de dichas secuencias de ácidos nucleicos que codifican genes de la alfa-D-galactosidasa”* pero no menciona las SEQ ID NO de las secuencias génicas que codifican la alfa-D-galactosidasa, se sugiere incluir las SEQ ID NO respectivas. Adicionalmente, menciona *“secuencias de ácidos nucleicos que codifican genes”* cuando debería ser *“secuencias de ácidos nucleicos de genes que codifican”* se sugiere realizar las correcciones respectivas.
- La reivindicación 15 no es clara porque menciona *“La construcción de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente de edición del ADN dirigido a la alfa-D-galactosidasa estando unido operativamente a un promotor vegetal del café”* pero no menciona las SEQ ID NO de la secuencia de ácido nucleico que codifica el agente de edición del ADN ni la SEQ ID NO del promotor vegetal. Se sugiere incluir las SEQ ID NO respectivas.
- La reivindicación 25 no es clara porque menciona *“Café de los granos generados de acuerdo con los procedimientos de las reivindicaciones de las reivindicaciones 2 o 23”* pero no es claro si se refiere a la planta como tal o al producto después de tostar y moler los granos. Se sugiere realizar las correcciones correspondientes



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

para dar claridad a la reivindicación y la materia reclamada, mencionando que el café es soluble. Así mismo, si se esta refiriendo a un producto, este se estaría definido mediante su procedimiento de obtención; sin embargo, un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no puede definirse mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales que definen dicho producto.

- La reivindicación 29 no es clara porque menciona “*El café de una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, que comprende el ADN de los granos generados de acuerdo con los procedimientos de la 10 reivindicación 2 o 23*”. pero no es claro si se refiere a la planta como tal o al producto después de tostar y moler los granos. Se sugiere realizar las correcciones correspondientes para dar claridad a la reivindicación y la materia reclamada.
- La reivindicación 30 no es clara porque menciona “*donde la planta no es transgénica*” pero esta reivindicación es dependiente de todas las anteriores, incluyendo la reivindicación 5 que menciona que la mutación puede ser por inserción lo cual podría implicar un transgén.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 1-11 y 14 – 19 y 22 - 30 completamente, 13, 20 y 21 parcialmente es el 31 de mayo de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad y la fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 12 completamente, 13, 20 y 21 (en relación con las SEQ ID NO: 37-41) es el 31 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación.

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	WO03032713	“Coffee plant with reduced alpha-D-galactosidase activity”	24 de abril de 2003
D2	Weeks D.P., et al. Plant Biotechnology Journal.	“Use of designer nucleases for targeted gene and genome editing in plants”	11 de agosto de 2015

D1¹ divulga un método para preparar café soluble y evitar los inconvenientes conocidos cuando se almacenan los licores de café, realizando la modificación de los galactomananos presentes en el grano de café verde mediante la reducción del nivel endógeno de actividad de la alfa-D-galactosidasa, lo cual se lleva a cabo introduciendo en una célula de planta de café una construcción que contiene un ácido nucleico que se transcribe en una copia antisentido del ARNm codificado por el gen de alfa-D galactosidasa o a una parte de este (Págs. 1 - 3).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/75/a4/02/58b09f3d3cde8b/WO2003032713A2.pdf>

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

D2² divulga una revisión documental sobre los usos y el potencial de las herramientas para la edición de genes en las plantas, como las nucleasas de dedos de zinc, meganucleasas modificadas, oligonucleótidos híbridos de ADN/ARN, nucleasas efectoras de TAL y CRISPR/Cas9 modificado; con las cuales se pueden eliminar, sustituir o reordenar los genes en una planta para obtener características especiales en estas y así mejorar la producción de alimentos (Abstract).

6. Examen de Patentabilidad

6.2. Novedad

La reivindicación 25 consiste en: “Café de los granos generados de acuerdo con los procedimientos de las reivindicaciones de las reivindicaciones 2 o 23” (Radicado N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022).

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

Características esenciales	D1
Café de los granos	Café a partir de granos que presentan una mutación en el gen que codifica la alfa-D-galactosidasa, exhibiendo la actividad reducida de la enzima (Pág. 2, líneas 22-23, 29-30, pág. 3, líneas 6-9 y reivs. 7-9).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 25 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 26 a 29 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un procedimiento de aumento de la capacidad de extracción de sólidos de los granos de café, comprendiendo el procedimiento: (a) someter una célula vegetal de café a un agente de edición del ADN dirigido (...)” (Radicado N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022).

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

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento de aumento de la capacidad de extracción de sólidos de los granos de café, comprendiendo el procedimiento:	Un procedimiento para modificar una célula de planta de café que comprende (Pág. 3 y reiv. 8):	Revisión documental sobre técnicas para la edición genética en plantas (Todo el documento).
(a) someter una célula vegetal de café a un agente de edición del ADN dirigido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una alfa-D-galactosidasa para dar como resultado una mutación de pérdida de función en dicha secuencia de ácido nucleico que codifica dicha alfa-D-galactosidasa; y	La célula vegetal es sometida a un tratamiento mutagénico que provoca una alteración en el ADN de la célula. Introducción de una construcción que comprende ácido nucleico en la célula de café, el cual transcribe en una copia antisentido del ARNm modificado por el gen de la alfa-D-galactosidasa, o a una	Herramientas para la edición de genes: nucleasas de dedos de zinc, meganucleasas modificadas, oligonucleótidos híbridos de ADN/ARN, nucleasas efectoras de TAL y CRISPR/Cas9 modificado (Todo el documento).

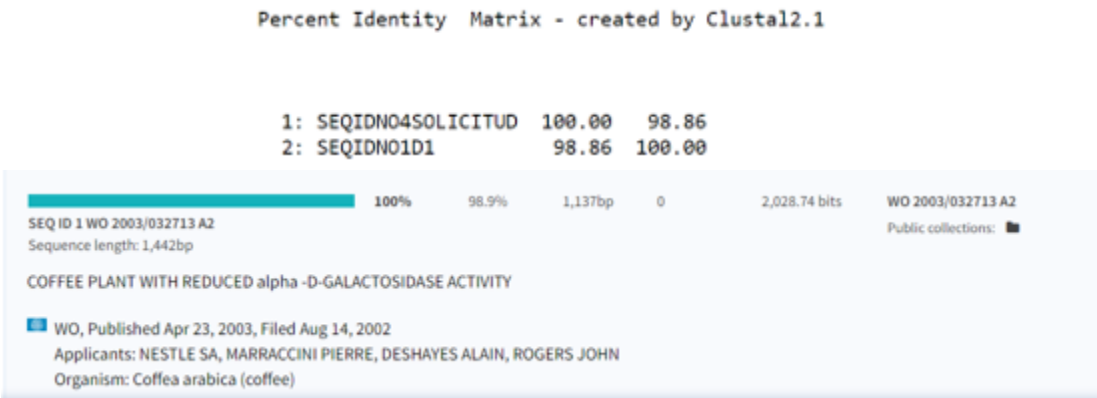
² Weeks D.P., et al. (2016). Use of designer nucleases for targeted gene and genome editing in plants. Plant Biotechnology Journal, 14. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pbi.12448>

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

	parte de este (Pág. 3 y reivs. 3-4).	
(b) regenerar una planta a partir de la célula vegetal; donde dicha planta de café es de la especie <i>Coffea canephora</i> ; y donde dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la alfa-D-galactosidasa se selecciona de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-4.	Las células transformadas fueron regeneradas hasta callos y posteriormente transferidos en el medio de enraizamiento hasta plantas, además se verifico la presencia del ARNm antisentido de alfa-D-galactosidasa cuya secuencia de ácido nucleico es la SEQ ID NO: 1 (Págs. 11 – 13). Las especies de plantas son <i>Coffea canephora</i> y <i>Coffea arabica</i> (Pág. 11) Se determino la actividad de enzimática de la alfa – D-galactosidasa de las plantas modificadas genéticamente (Págs. 11 - 13).	La planta de <i>Arabidopsis</i> , canola, algodón, papa, soya, tabaco, tomate, arroz, entre otras, a partir de la célula mutada (Pág. 484, Tabla 1 y págs. 488-490).

D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un procedimiento para modificar una célula de planta de café que incluye introducir en la célula vegetal una construcción que comprende un ácido nucleico, el cual transcribe en una copia antisentido del ARNm codificado por el gen de la alfa-D-galactosidasa, o a una parte de este y obtener la planta de café a partir de la célula mutada (Págs. 3 y 4); con el fin de reducir la actividad de la alfa-D-galactosidasa y, de esta forma, aumentar la ramificación de galactosa en los galactomananos, lo cual favorece la solubilidad del café (Págs. 1, 2 y 4, Reivs. 1-9). Además, este documento menciona la SEQ ID NO: 1 codifica la alfa-D-galactosidasa (Pág. 6) la cual tiene un porcentaje de similaridad de 98, 86% con una cobertura del 100% con la SEQ ID NO 4 de la solicitud (alineamiento 1) y 60, 49 % y 61, 24% (con cobertura del 100%) con las SEQ 2 y 3 de la presente solicitud (alineamientos 2 y 3 respectivamente). Es conocido en el estado de la técnica los genes homólogos que codifican para la alfa-D-galactosidasa (Macarracini *et al.*, 2005)³.



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO2SOLICITUD	100.00	60.49
2: SEQIDNO1D1	60.49	100.00

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO 2 de la solicitud y la SEQ ID NO 1 de D1 mostrando 60, 49% de identidad con un 100% de cobertura.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDNO3SOLICITUD	100.00	61.24
2: SEQIDNO1D1	61.24	100.00

Alineamiento 3: Entre la SEQ ID NO 3 de la solicitud y la SEQ ID NO 1 de D1 mostrando 61, 24% de identidad con un 100% de cobertura.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado en D1, consiste en emplear un agente de edición de ADN para introducir un cambio genético en la célula vegetal de café de la especie *C. canephora*. Además, de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-4, donde dichas secuencias codifican la alfa-D-galactosidasa.

No hay ningún efecto técnico el incluir un agente de edición de ADN en el procedimiento de la solicitud ni de incluir las SEQ ID NO: 2 - 4, dado que, el documento D1 ya proporciona un procedimiento que incluye modificar genéticamente la célula de la planta de café de la especie *C. canephora* para reducir la actividad de la alfa-D-galactosidasa y mejorar la solubilidad del café donde se usa la SEQ ID NO: 1 que funciona adecuadamente (Págs. 1-14 y reivs. 1-9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el procedimiento conocido en D1 con el fin de proporcionar un procedimiento alternativo?

Sin embargo, el incluir un agente para la edición del ADN, ya está divulgado en D2 que se refiere a la descripción de herramientas para edición de genomas de plantas, como las nucleasas de dedos de zinc, meganucleasas modificadas, oligonucleótidos híbridos de ADN/ARN, nucleasas efectoras de TAL y CRISPR/Cas9 modificado, con el fin de otorgar a las plantas propiedades que mejoran sus características, siendo esto una ventaja a nivel comercial (Todo el documento).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las herramientas descritas para la edición de genes del D2 en el procedimiento de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que para llevar a cabo los cambios genéticos se realiza la sustitución, delección y/o inserción de nucleótidos (pág. 3), el procedimiento se puede efectuar con las especies *Coffea arabica* y *Coffea canephora* (Págs. 5 y 7), se emplea una construcción de ácido nucleico para la transformación celular (Pág. 3) y reclama el método para la preparación de café soluble, así como, los granos de café de obtenidos a partir de la planta transgénica (Reivs. 7 y 9).



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 y 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al procedimiento de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

La reivindicación 23 consiste en: “Un procedimiento de producción de granos de café, comprendiendo el procedimiento: (...)” (Radicado N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022).

Características esenciales	D1
Un procedimiento de producción de granos de café, comprendiendo el procedimiento:	Un método para preparar granos de café (Rv. 7).
(a) cultivar la planta de café, o parte de la planta, que comprende un genoma que presenta una mutación de pérdida de función en una secuencia de ácido nucleico que codifica para alfa-D-galactosidasa, donde la planta no es transgénica; y	Plantas cultivadas bajo condiciones de invernadero, estas plantas provienen de células transformadas con el ARNm codificado por el gen de la alfa-D-galactosidasa (Pág. 12).
(b) recolectar los granos de la planta.	Los granos de café son derivados o recolectados de la planta que exhibe una reducida actividad alfa-D-galactosidasa (Pág. 4, Rvs. 7 y 9).
(c) someter los granos de la planta a extracción y deshidratación; y donde dicha planta de café es de la especie <i>Coffea canephora</i> ; y donde dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la alfa-D-galactosidasa se selecciona de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-4.	Los granos de café son derivados o recolectados de la planta de la especie <i>Coffea canephora</i> que exhibe una reducida actividad alfa-D-galactosidasa y cuya secuencia es SEQ ID NO 1 (Pág. 4, Rvs. 7 y 9). No menciona someter los granos a extracción y deshidratación.

D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 23, ya que divulga un método para preparar café soluble y evitar los inconvenientes conocidos cuando se almacenan los licores de café, realizando la modificación de los galactomananos presentes en el grano de café verde mediante la reducción del nivel endógeno de actividad de la alfa-D-galactosidasa, lo cual se lleva a cabo introduciendo en una célula de planta de café una construcción que contiene un ácido nucleico que se transcribe en una copia antisentido del ARNm codificado por el gen de alfa-D galactosidasa o a una parte de este (Págs. 1, 2 y 4, Revs. 1 a 9). Además, este documento menciona la SEQ ID NO: 1 codifica la alfa-D-galactosidasa (Pág. 6) la cual tiene un porcentaje de similaridad de 98, 86% con una cobertura del 100% con la SEQ ID NO 4 de la solicitud (alineamiento 1) y 60, 49 % y 61, 24% (con cobertura del 100%) con las SEQ 2 y 3 de la presente solicitud (alineamientos 2 y 3 respectivamente), y el procedimiento de producción de granos de café (Rvs. 7 y 9).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 23 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en las SEQ ID NO 2 – 4 de *C. canephora* que codifican para alfa-D-galactosidasa como blanco de edición del genoma y que difieren con las SEQ ID NO divulgadas en D1 que codifican para la misma enzima en la misma en plantas de café. Además, en que el procedimiento de producción de granos de café de la reivindicación 23 incluye que los granos de café sean sometidos a extracción y deshidratación.

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

No hay ningún efecto técnico al incluir las SEQ ID NO: 2 – 4 ni que los granos de café sean sometidos a extracción y deshidratación, dado que, el documento D1 ya proporciona una secuencia de alfa-D-galactosidasa de café donde la planta puede ser modificada y un procedimiento para la producción de granos de la planta de café *C. canephora* que tiene reducida la actividad de la alfa-D-galactosidasa y la preparación de café soluble que tiene mejorada la solubilidad del café (Págs. 1 – 14, Rvs. 1 – 9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el procedimiento conocido en D1 con el fin de proporcionar un procedimiento alternativo?

Sin embargo, D1 ya describe el procedimiento para producción de granos de plantas de *C. canephora* que tienen un actividad alfa-D-galactosidasa reducida y que han sido modificadas genéticamente donde se usa la SEQ ID NO: 1 que funciona adecuadamente (Págs. 1-14 y reivs. 1-9), Ahora bien, procedimientos de extracción y deshidratación de granos de café están ampliamente descritos en la literatura y una persona normalmente versada en la materia tendría presente que estas etapas son necesarias para obtener el producto final en cualquiera de sus formas, café molido, café granulado, café instantáneo entre otros, donde se requiere cultivar la planta de cualquier variedad y característica de interés incluyendo la especie *C. canephora*, recolectar los granos de café desde la planta, someter los granos a extracción y deshidratación⁴.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03032713	25 – 29	Novedad
		1 a 24 y 30	Nivel inventivo
D2	Weeks D.P., et al. <i>Plant Biotechnology Journal</i> .	1 a 24 y 30	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la excepción de patentabilidad

El solicitante argumenta que “*El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 23) incluyendo la etapa (c) que se dirige a someter los granos de la planta a extracción y deshidratación. De acuerdo con esta modificación y con las características adicionadas en la nueva reivindicación 23 dicha reivindicación no está dirigida a procesos esencialmente biológico para la producción de plantas*”.

Se aclara que, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022 se ven superadas las objeciones sobre la excepción de patentabilidad.

Argumentos respecto a la claridad de las reivindicaciones

⁴The Schumacher Centre. (2017). COFFEE Small-Scale Processing. Core. <https://core.ac.uk/download/pdf/48027454.pdf>

Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

El solicitante argumenta que *“El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 1, incluyendo la referencia a la especie Coffea canephora. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada; El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 1, 10 y 17 (nuevas reivindicaciones 1 y 11, la antigua reivindicación 10 se eliminó) incluyendo los SEQ ID NO, es específico SEQ ID NO: 2-4; El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 6) incluyendo la referencia a la etapa (a) de la reivindicación 1. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada; El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 11-25 (nuevas reivindicaciones 8-14) separando las reivindicaciones de procedimiento (reivindicaciones 8-14) y de construcción de ácido nucleico (reivindicaciones 15 a 22); El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 18 y 19 (nuevas reivindicaciones 12 y 13) eliminado el termino objetado. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada; El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 18 y 19 (nuevas reivindicaciones 12 y 13) eliminado el termino objetado. El solicitante entiende que la objeción ha sido subsanada; El solicitante ha modificado la antigua reivindicación 21 (nueva reivindicación 14) para hacer referencia de forma más explícita a las secuencias de ácido nucleico citadas en las reivindicaciones anteriores. Las antiguas reivindicaciones 22 a 25 se han eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio; El solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 28-31 (nuevas reivindicaciones 25-29) eliminado el termino objetado “café soluble””.*

Se aclara que, a pesar de que las modificaciones de las reivindicaciones del radicado bajo el N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022 permiten superar algunas objeciones respecto a la claridad, aún se presentan objeciones de acuerdo con el numeral de 4.2 del presente oficio.

Argumentos respecto a novedad

El solicitante argumenta que *“Al solicitante le gustaría manifestar que, la nueva reivindicación 1 ahora se ha limitado a la especie “Coffea canephora”, y además se limitó el alcance con la expresión “donde dicha secuencia de ácido nucleico que codifica la alfa-D-galactosidasa se selecciona de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-4”; Las nuevas reivindicaciones 25 a 28 depende (indirectamente) a la reivindicación 1 y, por lo tanto, están limitadas por referencia a las mismas características previamente mencionadas, la especie de café específica y las SEQ ID NO: 2-4. D1 no describe los genes de alfa-D-galactosidasa de SEQ ID NO: 2 a 4, por lo que las reivindicaciones modificadas son nuevas a la luz de las enseñanzas de D1 al menos en virtud de esta dependencia y la característica mencionada de los SEQ ID NO: 2-4”.*

Se aclara que, las modificaciones de las reivindicaciones radicado bajo el N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022 no permite superar las objeciones respecto a novedad, de acuerdo con el numeral de 6.1 del presente oficio. Dado que, un producto (en este caso el café soluble) no puede caracterizarse por su proceso de obtención. Específicamente, el café soluble no puede ser caracterizado por las mutaciones que se le hayan realizado a la planta, dado que, es un producto final el cual debe estar caracterizado por sus componentes y proporciones.

Argumentos respecto a nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“Con respecto a la objeción de la examinadora sobre que las reivindicaciones resultan obvias a la luz de las enseñanzas de D1 al combinarse con D2 (Weeks et al., 2016. Plant Biotech. J. 14:483-495), al solicitante le gustaría manifestar que las reivindicaciones se han modificado para que el nuevo capítulo reivindicatorio este*



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

limitado con la referencia a los genes específicos de alfa-D-galactosidasa de Coffea canephora con SEQ ID NO: 2 a 4 incluida; Para el solicitante es claro que ni D1 ni D2 divulgan los genes de alfa-D-galactosidasa con SEQ ID NO: 2 a 4. Por consiguiente, una persona versada en la materia no habría llegado al objeto de la presente invención tal y como se reivindica en el nuevo pliego reivindicatorio modificado, basándose en estos documentos (D1 y D2). De hecho, los genes de alfa-D-galactosidasa de SEQ ID NO: 2 a 4 solo fueron identificados por el Solicitante en la presente invención (ver página 88, líneas 12 a 17, y Figura 3A de la solicitud tal y como se presentó el 19 de diciembre de 2019), sino que posteriormente confirmó su expresión en el endospermo del grano de café, destacando su función en el procesamiento de polisacáridos en el grano de café (ver página 88, línea 20 a línea 23, de la descripción tal y como se presentó el 19 de diciembre de 2019; (...))Así, se solicita a la examinadora que, con base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas a la novedad y el nivel inventivo de la presente invención)."

Se aclara que, en respuesta a los argumentos presentados por el solicitante, la persona normalmente versada en la materia, conociendo que el atenuar o suprimir la función de la enzima alfa-D-galactosidasa conlleva a un aumento de la extracción de sólidos del café, dado que, está ampliamente divulgado como se menciona en el capítulo descriptivo de la solicitud (Pág. 8) y en el documento D1 (Pág. 2), estaría motivada a buscar genes homólogos que codifiquen para la alfa-D-galactosidasa comparando el genoma de la planta con secuencias génicas ya reportadas en plantas de café de la especie de interés para esta enzima en particular, dado que, es un procedimiento que se obtiene a través de la búsqueda o alineamiento de secuencias similares dentro del genoma con un alto porcentaje de similitud a las reportadas previamente o al menos en un porcentaje que sugiera homología. En este mismo sentido, Macarracini *et al.*, (2005)⁵ caracterizaron bioquímicamente y molecularmente alfa-D-galactosidasas de granos de café, encontrando que tras la secuenciación de ADNc y las proteínas deducidas de las mismas para las especies de café *C. arábica* y *C. canephora* son similares, difiriendo en sólo ocho aminoácidos (Abstract, Figs. 6 y 7), además, mostrando una similitud entre secuencias de nucleótidos superior al 98,4% (Pág. 913). Por esta razón, aunque bien es cierto que el solicitante encontró las SEQ ID NO 2 - 4 en *C. canephora* como nuevas, no era la primera vez que se encontraban secuencias que codificaran para alfa-D-galactosidasa en esta especie vegetal. Así mismo, dada la alta similitud de la SEQ ID NO 1 del documento D1 con la SEQ ID NO 4 (Alineamiento 1 de este oficio) de la solicitud y la afirmación de Macarracini *et al.*, (2005) explicada previamente, podría seleccionarse la SEQ ID NO 1 para generar la edición de genoma. En este sentido, no hay un efecto técnico mejorado al realizar la edición del genoma dirigida a las SEQ ID NO: 2-4 de la solicitud en relación a los resultados en el aumento de la extracción de sólidos del café o lo divulgado previamente en D1, esto porque no se muestra en el capítulo descriptivo la evidencia que indique que luego de la delección de un gen (SEQ ID NO: 2-4) conlleva a los mismos resultados en términos del aumento de la extracción de sólidos o no importaría cuál de las secuencias debe emplearse para obtener los resultados deseados. En este sentido, las características esenciales de la reivindicación 1 ya se encuentran divulgadas en D1, puesto que disminuir la expresión de la enzima alfa-D-galactosidasa para aumentar los sólidos extraídos del café, se puede lograr a través de diferentes rutas como puede ser los agentes mutagénicos (D2) o por la introducción de un constructo dentro de la planta de café, el cual contiene un ácido nucleico de interés (D1, pág. 3) o como lo menciona

⁵ Marraccini P., *et al.* (2005). Biochemical and molecular characterization of -D-galactosidase from coffee beans. *Plant Physiology and Biochemistry*, 43, 909– 920. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/236979645_Biochemical_and_molecular_characterization_of_a-d-galactosidase_from_coffee_beans_Plant_Physiology_and_Biochemistry



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

D1 donde se introduce un ácido nucleico que transcribe un mRNA antisentido que codifica para la enzima y que puede formar un dímero con el mRNA de la alfa-D-galactosidasa de la planta, de tal forma que no queda disponible para el ribosoma.

De otra parte, además de identificar las secuencias y proteínas alfa-D-galactosidasa de *C. canephora*, Macarracini *et al.*, (2005) confirma su expresión en el endospermo de los granos de café la cual incrementa con el desarrollo del endospermo (Abstract y Pág. 910).

El solicitante argumenta que *“Independientemente del hecho de que los genes de alfa-D-galactosidasa de SEQ ID NO: 2 a 4 no se enseñan o sugieren en los documentos del estado del arte citados (D1 y D2); una persona versada en la materia tampoco habría aplicado fácilmente un enfoque de edición del genoma para suprimir la actividad de la alfa-D-galactosidasa en el café. Antes de la fecha de prioridad de la presente invención, no se había demostrado una edición de genes exitosa en el café, por lo que no había una expectativa razonable de éxito que la tecnología conocida de edición de ADN se pudiera transferir al sistema del café; El Solicitante, por otro lado, identificó y direccionó con éxito los genes de alfa-D-galactosidasa de SEQ ID NO: 2 a 4 (ver página 89, línea 1, página 91, línea 14 y Figura 4 a 6 de la solicitud tal y como se presentó el 19 de diciembre de 2019). Incluso si una persona versada en la materia hubiera aplicado la edición del genoma al sistema del café, no habría tenido una expectativa razonable de éxito en la selección de estos genes específicos”*.

Se aclara que, como se mencionó anteriormente debido a que el objetivo es suprimir o atenuar la actividad de alfa-D-galactosidasa una persona normalmente versada en la materia hubiera aplicado una técnica de edición del genoma para conseguir tal propósito. En el mismo sentido, el oficio No 18802 y el presente oficio en el numeral 6.2, reconocen que la diferencia entre el estado de la técnica más cercano (D1) y la solicitud esta dado por el empleo del sistema CRISPR-CAS o de otros sistemas de edición con el objetivo de generar una planta con pérdida de función del gen de interés, así fue obtenida la delección de parte de la secuencia de nucleótidos que codifica para la alfa-D-galactosidasa en las plantas de café (Fig. 4), pero en el documento D2 se divulga diferentes métodos para editar genoma de plantas incluyendo los mencionados en la solicitud, donde cualquiera de estos pueden ser usado para causar la pérdida de función de un gen en diferentes modelos vegetales, tal es el caso de arroz donde se han logrado hacer delecciones de hasta 245 pb tras el uso de CRISPR CAS9 (Pág. 488). Así mismo, el estado de la técnica, como el D2, menciona los diferentes pasos que se requieren para generar los vectores y realizar un método de CRISPR-CAS cuya metodología puede ser aplicada a cualquier especie vegetal y consiste de los pasos: introducir a la célula un ácido nucleico que comprende las secuencias de sgRNA dirigido a la secuencia de interés y las demás secuencias que codifican para todos los elementos del sistema incluyendo la nucleasa, y donde la célula en la que se transfecta el vector puede ser un protoplasto de una planta mono o dicotiledónea (Págs. 485 – 487) así como la generación de los sgRNAs para las secuencias específicas, para lo cual existen diferentes softwares tanto libres como licenciados que permiten diseñar los sgRNAs a partir de la identificación de la secuencia PAM en la secuencia del gen diana, además del amplio conocimiento de los parámetros para la selección de los mismos del cual depende su éxito (Pág. 487). Así, una persona versada en la materia hubiera seguido los pasos genéricos para la selección de secuencias blanco y para el diseño de los sgRNA, como también lo hubiera podido hacer para el caso de las secuencias TALEN, por lo cual resulta obvio. Adicionalmente, teniendo en cuenta que el método de edición de genoma CRISPR CAS9 en plantas está muy bien descrito en el capítulo descriptivo de la solicitud (Pág. 41) y en lo mostrado en D2 (Págs. 486 – 488), si era posible esperar éxito en la selección de los genes específicos o de



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

cualquier otra secuencia blanco siendo el principio el mismo en todos los casos. Si bien es cierto que antes de la fecha de prioridad de la presente invención, no se había demostrado una edición de genes exitosa en el café, si existía una expectativa razonable de éxito que la tecnología conocida de edición de ADN se pudiera transferir al sistema del café debido a que fue usada previamente para la modificación de varios modelos vegetales incluyendo especies arbóreas (D2, Págs. 483 – 495).

Se debe mencionar que las objeciones presentadas por nivel inventivo persisten aun con las modificaciones presentadas bajo el radicado N° NC2019/0014435 del 24 febrero de 2022 se muestran en el numeral 6. 2 del presente oficio.

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° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0014435				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2018/053900				31 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
31/05/2017						X					
31//05/2018									X		
Solicitante											
TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a –30						
Palabras clave utilizadas					SEQ ID NO: 1-4, 9-11 y 37-41, coffee plan mutation, alpha-D-galactosidase, soluble coffee, extraction of solids from coffee beans, transgenic coffee plant, genome edition, gene deletion, <i>Coffea canephora</i> , CRISPR-cas						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP:	C12N 15/82, A23F 5/24, A23F 5/26, A23F 5/48, A01H 5/00					
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⁾	
SIPI/ISA/GOOGLE PATENTS/ PATBASE/ ORBIT/ PATENTSCOPE		CO5580845 WO2003032713 US7238858 EP1436408		30/11/2005 24/04/2003 07/10/2004 14/07/2004		25 a 29		Págs 2 a 4, Revs, 7 a 9.		X	
						1 a 24 y 30		Págs 2 a 4, Revs, 7 a 9.		Y	
ISA EPO USPTO		Gaj T., <i>et al</i>		07/2013		-		-		A	
		Weeks D.P., <i>et al</i>		02/2016		1 a 24 y 30		Todo el documento		Y	
		Liu H., <i>et al.</i>		03/2017		-		-		A	
PATBASE		US3148069A		08/09/1960		-		-		A	
		WO2003032713A3		13/11/2003		-		-		A	
		US4277509A		07/07/1981		-		-		A	
		EP0826308A1		04/03/1998		-		-		A	
		US20040199943A1		07/10/2004		-		-		A	
		US20080127373A1		29/05/2008		-		-		A	
		US6392125B1		21/05/2002		-		-		A	
		WO2014144155A1		18/09/2014		-		-		A	
SCIENCE DIRECT		Marraccini P., <i>et al.</i>		04/10/2005		-		-		A	



Oficio N° 4658 de 4 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014435

SPRINGER LINK	Breitler J.C., <i>et al.</i>	18/05/2018	-	-	A
GOOGLE SCHOLAR	Liang, G., <i>et al.</i> (2016).	19/02/2016	-	-	A
	The Schumacher Centre. (2017).	31/03/2017	-	-	A
		Gaj T., <i>et al.</i> (2013). ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. <i>Trends Biotechnol.</i> , 31(7), 397–405.			
		Weeks D.P., <i>et al.</i> (2016). Use of designer nucleases for targeted gene and genome editing in plants. <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 14, 483–495			
		Liu H., <i>et al.</i> (2017). CRISPR-P 2.0: An Improved CRISPR-Cas9 Tool for Genome Editing in Plants. <i>Molecular Plant</i> , 10, 530–532.			
		Marraccini P., <i>et al.</i> (2005). Biochemical and molecular characterization of -D-galactosidase from coffee beans. <i>Plant Physiology and Biochemistry</i> ,43, 909–920.			
		Breitler, JC., <i>et al.</i> CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis has the potential to accelerate the domestication of <i>Coffea canephora</i> . <i>Plant Cell Tiss Organ Cult.</i> 134, 383–394			
		Liang, G., <i>et al.</i> (2016). Selection of highly efficient sgRNAs for CRISPR/Cas9-based plant genome editing. <i>Sci Rep</i> 6, 21451.			
		The Schumacher Centre. (2017). COFFEE Small-Scale Processing. <i>Core</i> . https://core.ac.uk/download/pdf/48027454.pdf			
		(2) Categorías de documentos citados			
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (18/03/2022)					