

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2019/0005761**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “CEPA DE STREPTOMYCES FUNGICIDICUS GENÉTICAMENTE MODIFICADA PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACIDINA”**

**Solicitante: OREGON STATE UNIVERSITY**

**Nuestra Ref.: P2019/000089**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 4181, NOTIFICADO EL 29 DE MARZO DE 2022**  
**(TERCER EXAMEN DE FONDO)**

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al segundo examen de fondo el 21 de febrero de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 4, 5, 9 a 12 y 14;
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 7 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6 a 8 y 13, respectivamente;
- en la Reivindicación 1, se limita el promotor constitutivo a los promotores *ermE*\*p, *tipA* y SF14. Adicionalmente, se caracteriza el vector de expresión presente en la cepa recombinante reclamada. Estas modificaciones encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 11 y 12 y en la página 27 del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 4 y 5, se limita la cepa de control a la cepa de *Streptomyces fungicidus* ATCC PTA-122342, lo cual encuentra soporte en la página

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

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque los términos “*aumentado*” y “*disminuido*” son imprecisos y no definen la estructura del marco de lectura o los cambios específicos generados frente a la secuencia de tipo silvestre. El Despacho sugiere incluir el número de depósito de las cepas recombinantes desarrolladas o las secuencias SEQ ID NO de los plásmidos insertados y especificar para el *orf24* su unión al promotor constitutivo *ermE*\*p;
- la Reivindicación 1 no es clara porque define la cepa recombinante de *S. fungicidicus* en términos de un resultado alcanzar, al mencionar “*en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de Streptomyces fungicidicus en comparación con una cepa de control de Streptomyces fungicidicus*”;
- la Reivindicación 1 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que la solicitud no ha explorado de manera suficiente que cualquier promotor constitutivo genere un marco de lectura *orf24* aumentado que incremente la producción mejorada de enduracidina. El Despacho sugiere limitar el objeto reclamado a una generalización d razonable e las manipulaciones reguladoras que resultan en el aumento del producto génico;
- las Reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque dependen de la Reivindicación 1, sin embargo, la cepa recombinante *Streptomyces fungicidicus* ATCC 21013 no comprende las características técnicas esenciales de la materia reclamada en la reivindicación independiente;
- la Reivindicación 11 no es clara porque el término “*aumentado*” es impreciso y no define la estructura del marco de lectura abierto del *orf-24* modificado o los cambios específicos generados frente a la secuencia de tipo silvestre;
- la Reivindicación 11 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que la solicitud no ha explorado de manera suficiente que cualquier promotor constitutivo genere un marco de lectura *orf24* aumentado que incremente la producción mejorada de enduracidina.

ii) Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla).

Particularmente, el Capítulo Descriptivo únicamente 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* desde los nucleótidos 5 a 660 en *S. fungicidicus* con número de depósito ATCC PTA-124007 (Ej. 5).

Asimismo, el Capítulo Descriptivo contiene dos ejemplos numerados como 7, y en la Tabla 2 menciona la cepa “*SfpXY52endorf24*”; sin embargo, dicha cepa no está descrita en la solicitud.

b- i) En respuesta a este punto, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 4, 5, 9 a 12 y 14, por lo que considero superada cualquier objeción frente a las mismas.

ii) 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 está unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14. Adicionalmente, se especifica que la cepa se caracteriza en tanto que tiene un vector de expresión que comprende el marco de lectura abierto *orf24* de SEQ ID NO: 38 unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA* o el promotor SF14. Así las cosas, considero que la materia reclamada se encuentra definida apropiadamente por sus características técnicas esenciales, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada en las reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resultan completamente claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien podría distinguir las cepas reclamadas de otras conocidas en el estado de la técnica.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Asimismo, es importante resaltar que la posibilidad de obtener una invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que protege un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En el presente caso, todas las cepas recombinantes de *Streptomyces fungicidus* comprendidas dentro del alcance de la Reivindicación 1 hacen parte del concepto inventivo legítimamente desarrollado por el

inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de protección, especialmente porque ninguno de los documentos citados por el Despacho afecta la novedad o el nivel inventivo de la materia reclamada, tal como explico en los puntos 4.b y 5.b del presente memorial.

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.

En este caso, los elementos novedosos e inventivos de la materia reclamada en la Reivindicación 1 corresponden a que la cepa reclamada posee un vector de expresión que comprende el marco de lectura abierto orf24 de SEQ ID NO: 38 unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA* o el promotor SF14. 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, solicito respetuosamente al Despacho que retire la objeción correspondiente.

iii) En cuanto al término “*augmentada*”, aún presente en la Reivindicación 1, me permito diferir de la opinión del Despacho, toda vez que dicho término no impide a la persona medianamente versada en la materia entender de forma clara el alcance de protección reclamado. Esto se debe fundamentalmente a que la secuencia específica del orf24 reclamado se encuentra definida en la Reivindicación 1 (*i.e.* SEQ ID NO: 38). En otras palabras, la materia reclamada está caracterizada apropiadamente por sus características técnicas estructurales, que permiten distinguir el objeto reclamado de lo divulgado en el estado de la técnica. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho que retire la objeción correspondiente.

iv) En lo referido al sustento del Capítulo Reivindicatorio, me permito señalar que el nuevo alcance de la Reivindicación 1 encuentra debido soporte en el Capítulo Descriptivo. En particular, como se demuestra en el Ejemplo 4, se obtuvieron varias cepas de colonias recombinantes (generadas a partir de la cepa *S. fungicidus* B38-2 WT transformada con un plásmido que tiene el orf24 unido a un promotor constitutivo fuerte (*v.g.* el promotor *ermE*\*p)), incluyendo *S. fungicidus* BM38-2.24/16, las cuales fueron capaces de

producir niveles elevados de enduracidina de hasta 200 mg/L (para un aumento de 3,3 veces sobre BM38-2 (ATCC PTA-122342)) en cultivos de matraz de agitación de laboratorio.

Adicionalmente, y con respecto a los promotores señalados en la Reivindicación 1, me permito resaltar que el Capítulo Descriptivo, en la página 57, menciona promotores constitutivos comparables que pueden ser utilizados en la invención, tal como el promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14, así como las razones que explican por qué podrían ser utilizados exitosamente. Particularmente, el Capítulo Descriptivo señala que: “*la sobreexpresión de orf24 también puede ser impulsada por otros promotores constitutivos o inducibles. El promotor **tipA** es un promotor de estreptomicetos de sobreexpresión inducible por tiostrepton... Para aplicaciones relevantes a esta descripción, el promotor *tipA* puede escindir-se de pXY200 y clonarse en pXY152 para reemplazar *ermE*\*p y dirigir la expresión de orf24... Otras opciones de promotores incluyen, pero sin limitarse a, el sistema P(*nitA*)-*NitR* y el promotor de estreptomicetos **SF14**” (Énfasis y subrayado añadidos). Asimismo, cabe resaltar que, tal como se muestra en la Figura 2 de la solicitud, el plásmido pXY152-endorf24, que representa el vector de expresión de la Reivindicación 1, contiene el promotor constitutivo fuerte *ermE*\*p.*

Así las cosas, considero que el Capítulo Descriptivo proporciona el soporte adecuado para el alcance reclamado en la Reivindicación 1, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia reproducir la invención sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

v) Por último, y en respuesta a las inconsistencias señaladas por el Despacho en el Capítulo Descriptivo, me permito anexar al presente memorial hojas sustitutas de las páginas 45 y 57 de la solicitud, en donde se realizan las correcciones pertinentes. En particular, se reemplaza el término “*SfpXY52endorf24*” por “*SfpXY152endorf24*” en la Tabla 2, y se reenumera el último ejemplo del Capítulo Descriptivo como “Ejemplo **8**”.

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

vi) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que una persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la invención, así como reproducirla con base en la

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

3. a- El Despacho señala que la solicitud carece de unidad de invención, ya que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones. Lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común son los marcos de lectura abiertos *orf18* y *orf24* comprendidos 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 WO2008/054945. Así las cosas, el Despacho señala que en la solicitud se presentan 2 conceptos técnicos inventivos diferentes, a saber:

- **Grupo inventivo 1** (Reivindicaciones 3, 4, 8 y 11 a 13 completamente, Reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 parcialmente): Una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* BM38-2.24/16 que comprende un marco de lectura 24 (*orf24*) de SEQ ID NO: 38 unido al promotor constitutivo *ermE*\*p, en donde la cepa se caracteriza porque presenta el número de depósito ATCC PTA-124006; y un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierto *orf24* (SEQ ID NO: 38) de *Streptomyces fungicidicus* unido al promotor constitutivo *ermE*\*p;
- **Grupo inventivo 2** (Reivindicaciones 7, 9, 10 y 14 completamente, Reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 parcialmente): Una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* BM38-1.18pfrd-AmR que comprende un marco de lectura abierto 18 (*orf18*) de SEQ ID NO: 37, que comprende una eliminación en el marco de los nucleótidos 5 a 660 y en donde la cepa se caracteriza porque presenta el número de depósito ATCC PTA-124007; y un vector de interrupción que comprende un marco de lectura abierto *orf18* (SEQ ID NO: 37) de *Streptomyces fungicidicus* que comprende una eliminación en el marco de lectura abierta 18 (*orf18*) de los nucleótidos 5 a 660.

El Despacho recomienda restringir la materia a patentar a un solo concepto inventivo común, especificando el avance tecnológico frente al estado de la técnica.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en donde, únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo con el grupo inventivo 1 definido por el Despacho. Así, la cepa recombinante *Streptomyces fungicidicus* reclamada ahora se caracteriza porque tiene un vector de expresión que comprende el marco de lectura abierto *orf24* de SEQ ID NO: 38 unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA* o el promotor SF14.

Consecuentemente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio adjunto satisface el requisito de unidad de la 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, 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.

4. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 4 a 6 carecen de novedad a la luz de las patentes WO2008/054945 (D1) y NC2019/0005540 (D3). Particularmente, el Despacho señala que D1 divulga la cepa de *Streptomyces fungicidicus* ATCC 21013, mientras que D3 divulga la cepa ATCC PTA-122342; por lo cual el arte previo anticipa la materia reclamada en las Reivindicaciones 4 y 5. Adicionalmente, y en virtud de su relación de dependencia con las reivindicaciones objetadas, el Despacho señala que la Reivindicación 6 tampoco cumple con el requisito de novedad.

b- En respuesta a este punto, me permito reiterar que las Reivindicaciones 4 y 5 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero completamente superada la objeción de novedad elevada por el Despacho.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que el documento D3 no es arte previo válido para afectar la novedad de la materia reclamada en la presente solicitud, dado que dicho documento tiene una fecha de publicación internacional (20 de septiembre de 2017) que es posterior a las prioridades reclamadas por la presente solicitud (06 de diciembre de 2016 y 30 de marzo de 2017). Así, resulta relevante mencionar que el Artículo 16 de la Decisión 486 establece que “*Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando(...)*”. Sin embargo, aunque el Artículo 16 hace referencia a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud en trámite, esto no significa que el Examinador pueda elegir a discreción cuál de las dos fechas analizar, desconociendo por completo que la solicitud que se está analizando reclama prioridad de manera válida. De hecho, la interpretación incorrecta del Artículo 16 se hace evidente en tanto la opción de analizar la fecha de prioridad se aplica en los casos en que la solicitud bajo análisis reclama prioridad, mientras que la opción de analizar la fecha de presentación corresponde a una solicitud bajo análisis que fue presentada originalmente en el país (es decir, una solicitud que **no reclama prioridad**). En el presente caso, dado que la presente solicitud reclama prioridad, es esta fecha (o fechas) la que debe ser tomada en cuenta, es decir, el derecho de prioridad no puede ser simplemente ignorado por el Despacho. Por lo tanto, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 16 de la Decisión 486, el documento D3 citado por el Despacho, no cumple los requisitos para ser considerado arte previo válido para afectar la patentabilidad de la presente

solicitud, puesto que su fecha de presentación internacional **es posterior** a las fechas de prioridad reclamadas.

5. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y el artículo “*Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in Streptomyces and other actinomycetes*”<sup>1</sup> (D2).

i) Con respecto a la Reivindicación 1, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la materia allí reclamada, ya que divulga una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un gen modificado para producción de enduracidina. Asimismo, D1 divulga métodos para el desarrollo de una cepa con genes modificados involucrados en la síntesis de enduracidina 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. Adicionalmente, 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 y la SEQ ID NO: 24, que corresponde a la secuencia de aminoácidos del *orf24* codificada por la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 38 de la solicitud.

El Despacho indica que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y la cepa recombinante divulgada en D1 consiste en que el *orf24* de SEQ ID NO:38, presente en la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus*, está enlazado a un promotor constitutivo. No obstante, no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que la Reivindicación 1 reclama una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierta aumentado-24 (*orf-24*) de SEQ ID NO: 38 enlazado a un promotor constitutivo, sin embargo, el término “*aumentado*” no define cuáles son las modificaciones que inducen la sobreexpresión del *orf24*. Asimismo, no se evidencia efecto técnico a cualquier promotor constitutivo que este enlazado a un *orf-24* de *Streptomyces fungicidicus*. En consecuencia, no es posible asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia reclamada.

Por lo tanto, el Despacho sugiere que 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 Despacho señala que el incluir un promotor constitutivo en una cepa de *Streptomyces* con el fin de identificar genes reguladores de manera positiva y negativa en la producción de enduracidina ya está sugerido en D2, que se refiere al promotor constitutivo fuerte *ermE*\*p como estrategia para identificar genes reguladores en la producción de

---

<sup>1</sup> Baltz, R.H. (2016). Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in *Streptomyces* and other actinomycetes. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43 (2-3): 343-370.

metabolitos secundarios, así como métodos para optimizar los niveles de expresión de enzimas asociadas a la síntesis de metabolitos secundarios como enduracidina en *Streptomyces fungicidicus*.

Consecuentemente, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el promotor constitutivo de D2 en la cepa de *Streptomyces fungicidicus* de D1, para así llegar de manera obvia y evidente a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

En adición a lo anterior, el Despacho indica que D1 divulga un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el orf-24 de SEQ ID NO: 24, así como un promotor constitutivo heterólogo. Por lo tanto, las Reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que le aporte nivel inventivo a la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* de la Reivindicación 1, por lo cual considera dichas reivindicaciones que no tienen nivel inventivo.

ii) En cuanto a la Reivindicación 11, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la materia allí reclamada, ya que divulga un vector de expresión que comprende un marco de lectura abierta del *orf24* en la SEQ ID NO: 49, en donde dicha SEQ ID NO: 49 presenta un 100% de identidad entre los nucleótidos 33630 y 34565 con la SEQ ID NO: 38 reclamada en la solicitud.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 11 y el vector de expresión de D1 consiste en que la solicitud menciona que el (*orf24*) de SEQ ID NO:38, presente en la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus*, está enlazado a un promotor constitutivo. Sin embargo, no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que la Reivindicación 1 reclama una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierta aumentado-24 (*orf-24*) de SEQ ID NO: 38 enlazado a un promotor constitutivo, sin embargo, el término “*aumentado*” no define cuáles son las modificaciones que inducen la sobreexpresión del *orf24*. Asimismo, no se evidencia efecto técnico a cualquier promotor constitutivo que este enlazado a un *orf-24* de *Streptomyces fungicidicus*. En consecuencia, no es posible asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia reclamada.

Por lo tanto, el Despacho sugiere que el problema técnico objetivo que pretende resolver la Reivindicación 11 es: *¿Cómo modificar el vector de expresión conocido en D1 con el fin de un vector de expresión alternativo?*

No obstante, el Despacho señala que el incluir un promotor constitutivo en una cepa de *Streptomyces* con el fin de identificar genes reguladores de manera positiva y negativa en la producción de enduracidina ya está sugerido en D2, que se refiere al promotor constitutivo

fuerte *ermE*\*p unido a genes asociados a la producción de enduracidina como estrategia para identificar genes reguladores en la ruta de síntesis, así como métodos para optimizar los niveles de expresión de enzimas asociadas a la síntesis de enduracina como metabolito secundario en *Streptomyces fungicidicus*.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el promotor constitutivo de D2 en el vector de expresión que comprende un *orf24* de D1, para así llegar de forma obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 11.

El Despacho agrega que D1 menciona un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el *orf-24* de SEQ ID NO: 24, así como el uso en un constructo de promotores constitutivos. Por lo tanto, la Reivindicación 12 no contiene alguna característica que le aporte nivel inventivo a la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* de la Reivindicación 1, por lo cual tampoco tiene nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar una vez más que la Reivindicación 1 fue limitada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de manera tal que ahora reclama una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierta aumentado-24 (*orf24*) de SEQ ID NO: 38 enlazado al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14, en donde la cepa se caracteriza porque tiene un vector de expresión que comprende el marco de lectura abierto *orf24* de SEQ ID NO: 38 unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA* o el promotor SF14.

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

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

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1. Particularmente, D1 divulga la clonación de un grupo de genes involucrados en la síntesis de enduracidina en *Streptomyces fungicidicus*.

---

<sup>2</sup> Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

Asimismo, D1 divulga un *locus* de 116 kb (SEQ ID NO: 49), que cubre al menos **40** ORFs, en donde “*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*” (Mi traducción – véase página 11 de D1).

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

Teniendo en cuenta el nuevo alcance de las reivindicaciones, me permito resaltar que la diferencia entre D1 y la presente invención radica en que la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* reclamada que comprende un marco de lectura abierta aumentado-24 (*orf24*) de SEQ ID NO: 38 enlazado al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14, en donde la cepa se caracteriza porque tiene un vector de expresión que comprende el marco de lectura abierto *orf24* de SEQ ID NO: 38 unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA* o el promotor SF14.

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

El efecto técnico que genera la diferencia antes mencionada corresponde a mejorar la producción de enduracidina. Así las cosas, y tal como se describe en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, a partir de la cepa *S. fungicidus* B38-2 WT transformada con un plásmido que tiene el *orf24* unido a un promotor constitutivo fuerte (v.g. el promotor *ermE*\*p)), se obtuvieron varias cepas de colonias recombinantes, incluyendo *S. fungicidus* BM38-2.24/16, las cuales fueron capaces de producir niveles elevados de enduracidina de hasta 200 mg/L (para un aumento de 3,3 veces sobre BM38-2 (ATCC PTA-122342)) en cultivos de matraz de agitación de laboratorio.

## **D. Deducir el problema técnico a solucionar**

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”<sup>3</sup>. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”<sup>4</sup> (énfasis fuera del texto).

En este caso, y teniendo en cuenta los efectos técnicos señalados anteriormente, el problema técnico a resolver se puede definir de la siguiente forma: ¿Cómo modificar la cepa *Streptomyces fungicidus* de D1 para obtener una mayor producción de enduracidina?

---

<sup>3</sup> *Ibidem*. Página 181.

<sup>4</sup> Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.2.1.

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

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”<sup>5</sup> (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, es importante resaltar 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*. Adicionalmente, los Ejemplos de D1 muestran que las mutaciones disruptivas en marcos abiertos de lectura deseados pueden llevar a la eliminación de la biosíntesis de enduracidina, lo cual es completamente opuesto al aumento en la biosíntesis de enduracidina alcanzado con la cepa modificada de la presente invención, que conduce a un aumento en la producción de dicho metabolito. 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.

Así las cosas, considero que los resultados mencionados anteriormente son completamente inesperados a partir de D1, toda vez que dicho documento **no** enseña la generación de una cepa de *S. fungicidus* que contenga un constructo formado a partir de la unión del *orf24* (SEQ ID NO: 38 de la presente invención) con el promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14, ni mucho menos sugiere que dicha cepa recombinante produciría una mayor cantidad de enduracidina en comparación con la cepa control.

El Despacho afirma que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 le permitiría a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia y evidente a la cepa recombinante reclamada. Al respecto, cabe señalar que D2 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 documento no proporciona alguna guía adicional que le indique a la persona medianamente versada en la materia cómo modificar *orfs* específicos para mejorar

---

<sup>5</sup> Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 133-134.

la producción de enduracidina, ni mucho menos enseña o sugiere que un *orf24* aumentado pueda llevar a obtener una producción mejorada de enduracidina.

De este modo, es claro que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 no le permitiría 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.

iii) Así las cosas, y en vista de los argumentos presentados anteriormente, me permito dirigir nuevamente la atención al MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, las cepas modificadas de *S. fungicidicus*) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo<sup>6</sup>. De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”<sup>7</sup> (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, ninguno de los documentos citados por el Despacho ofrece enseñanza o sugerencia alguna que le hubiera permitido a la persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia y evidente a las cepas modificadas de *S. fungicidicus* de la presente invención con todas sus características técnicas esenciales, ni mucho menos le hubieran permitido tener una expectativa razonable de que dichas cepas presentaran rendimientos como los reportados en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

iv) Resulta relevante notar que, al momento de la realización del examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma simplemente por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas se tratara. En este caso

<sup>6</sup> Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.8.1.

<sup>7</sup> Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

particular, el análisis en retrospectiva se evidencia al tener en cuenta que el Despacho no explica por qué la persona medianamente versada en la materia estaría motivada específicamente a generar una cepa recombinante de *S. fungicidus* que comprenda un vector de expresión en donde el orf24 de SEQ ID NO: 38 estuviera unido al promotor *ermE*\*p, el promotor *tipA*, o el promotor SF14.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, me permito citar nuevamente el MAP, que indica “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, [La SIC] debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”<sup>8</sup> (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

6. Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Hojas Sustitutas - Páginas 45 y 57;
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias.

---

<sup>8</sup> Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.2.1