

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0018311

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CEPA DE *STREPTOMYCES FUNGICIDICUS* GENÉTICAMENTE MODIFICADA EN EL MARCO DE LECTURA ABIERTO (*ORF18*) PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACIDINA”

Solicitante: OREGON STATE UNIVERSITY

Nuestra Ref.: P2019/000089A

RESPUESTA AL OFICIO No. 1431, NOTIFICADO EL 31 DE ENERO DE 2023

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal de prórroga 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 el 29 de agosto de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 5 y 10 a 12;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6 a 9 y 13;
- la Reivindicación 1 se limita a la SEQ ID NO: 37, en donde los nucleótidos 5 a 660 del *orf18* se eliminan;
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con los cambios realizados.

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, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho sugiere modificar el título de la solicitud, toda vez que este título no refleja adecuadamente el objeto de la solicitud contenido en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones.

b- Siguiendo la amable sugerencia del Despacho, y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“CEPA DE STREPTOMYCES FUNGICIDICUS GENÉTICAMENTE MODIFICADA EN EL MARCO DE LECTURA ABIERTO (ORF18) PARA LA PRODUCCIÓN INCREMENTADA DE ENDURACINA”.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio en el Capítulo Descriptivo:

- la Reivindicación 1 no es clara porque mencionan una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto disminuido-18 (orf18), donde la expresión “*disminuido*” es imprecisa y no define la estructura del marco de lectura o los cambios específicos generados frente a la secuencia de tipo silvestre que permitan distinguir de manera clara e inequívoca el objeto de la invención del arte previo;
- la Reivindicación 1 no es clara porque define la cepa recombinante de *S. fungicidicus* en términos de un resultado a alcanzar, al mencionar “*en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de Steptomyces fungicidicus en comparación con una cepa de control de Steptomyces fungicidicus*”;
- la Reivindicación 1 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, porque no se evidencia que se haya explorado cualquier cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprenda un marco de lectura orf-18 disminuido;
- las Reivindicaciones 2, 3, 4, 10 y 11 no son claras y no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo porque las expresiones “*en donde el orf18 disminuido*

disminuye porque se ha anulado”, “una eliminación en el marco, una mutación de cambio de marco, una mutación puntual o una combinación de las mismas”, “en donde el orf18 disminuido se ha anulado mediante una eliminación en el marco”, “en donde el orf18 ha sido anulado por una eliminación en el marco, una mutación de cambio de marco, una mutación puntual, o una combinación de las mismas” y “en donde el orf18 ha sido anulado por una eliminación en el marco” son imprecisas y no definen adecuadamente la estructura del marco de lectura, lo cual no permite distinguir de manera clara el objeto de la invención del estado del arte.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito en primer lugar llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En particular, con el propósito de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 5 y 10 a 12, 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 se incorporaron las características de la antigua Reivindicación 5, por lo que ahora reclama *“un marco de lectura abierto disminuido 18 (orf18) de SEQ ID NO: 37, en donde los nucleótidos 5 a 660 del orf18 se han eliminado”*. Adicionalmente, me permito señalar que, siguiendo la sugerencia del Despacho, se eliminó la característica funcional *“en donde se obtiene una producción mejorada de enduracidina con la cepa recombinante de Steptomyces fungicidicus en comparación con una cepa de control de Steptomyces fungicidicus”*. De este modo, considero que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de protección pretendidos por la Reivindicación 1, toda vez que la materia allí reclamada se encuentra debidamente definida por sus características técnicas esenciales que la diferencian de lo divulgado en el estado de la técnica. En este sentido, considero respetuosamente que la objeción de claridad frente a la Reivindicación 1 ha sido superada.

iii) En cuanto a la objeción relacionada con la claridad de la expresión *“disminuido”* aún presente en la Reivindicación 1, me permito respetuosamente 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 *orf18* reclamado se encuentra definida en la nueva Reivindicación 1 como SEQ ID NO: 37. 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) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión 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 recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

4. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de WO2008/054945 (D1).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto 18 (orf-18) que codifica la SEQ ID NO: 18 (SEQ ID NO: 49 nucleótidos 25792 a 26454, Pág. 5, línea [20]). Asimismo, D1 enseña: la SEQ ID NO: 18, la cual presenta un 99.5% de identidad y un 100% de cobertura con la SEQ ID NO: 36 de la presente solicitud.

El Despacho indica que la diferencia entre la Reivindicación 1 y la cepa recombinante divulgada en D1 consiste en el aminoácido valina en la posición 1 de la secuencia SEQ ID NO: 36 de la presente solicitud. Sin embargo, el Despacho no reconoce un efecto técnico asociado a esta diferencia. Además, el Despacho señala que la reivindicación independiente no define la cepa recombinante por sus características técnicas esenciales, toda vez que no menciona las modificaciones concretas realizadas en la cepa de *Streptomyces fungicidicus* las cuales se relacionan con la expresión disminuida del orf18 y la producción de enduracidina o el número de depósito de la cepa de *Streptomyces fungicidicus* modificada.

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 D1 enseña metodologías para el desarrollo de una cepa de *Streptomyces fungicidicus* con genes modificados involucrados en la síntesis de enduracidina (Ejs. 1 a 5, 9, 10, 11, Pág. 28, líneas [27-35]) y sugiere el incremento o disminución en la cantidad, tipo o calidad de la producción del antibiótico enduracidina asociada a dichos cambios (Pág. 25, líneas [31-34]). En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir metodologías para el desarrollo de una cepa recombinante con alteración en la producción de enduracidina de D1, para así llegar a la materia reclamada en la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 menciona un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el orf-18 de SEQ ID 18 (SEQ ID NO: 49 nucleótidos 25792 a 26454, Pág. 5, línea [20], Pág. 67, Reiv. 10). Las Reivindicaciones 2 a 4, 6, 7, 10 y 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* de la Reivindicación 1, por lo cual considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que ahora reclama una cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto disminuido-18 (*orf18*) de SEQ ID NO: 37, en donde los nucleótidos 5 a 660 del *orf18* se han eliminado.

ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado por el Despacho, me permito señalar que, D1 divulga un *locus* genético de 116 kb (SEQ ID NO: 49), que cubre al menos **40 marcos de lectura abiertos** (ORFs), incluyendo 25 ORFs denominados ORF 22 a 46, respectivamente (SEQ ID NOs: 22-46, respectivamente). Sin embargo, D1 no tiene una divulgación específica de "un marco de lectura abierto disminuido-18 (*orf18*) de SEQ ID NO: 37, en el que se han eliminado los nucleótidos 5 a 660 del *orf18*". Por lo tanto, D1 no anticipa la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

En particular, D1 indica que "los genes específicos en el clúster final pueden eliminarse o interrumpirse para crear una deficiencia en los compuestos precursores que resulta en la eliminación o reducción de la biosíntesis de enduracidina. La lesión genética puede complementarse mediante la expresión de genes similares de otros organismos productores de antibióticos, o mediante la adición exógena del compuesto faltante o un análogo del mismo, para restaurar la formación de antibióticos o generar nuevas enduracidinas". (11:1-6 de D1). De hecho, todos los ejemplos de D1 ilustran que las mutaciones disruptivas en los

marcos de lectura abiertos deseados conducen a la eliminación de la biosíntesis de enduracidina, lo que es completamente lo contrario del aumento de la biosíntesis de enduracidina logrado por "una nueva cepa recombinante de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un marco de lectura abierto disminuido-18 (orf18) de SEQ ID NO: 37, en el que se han eliminado los nucleótidos 5 a 660 del orf18" como en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, lo que conduce a una mayor producción de enduracidina.

De hecho, D1 señala que se puede emplear un promotor para mejorar cualquiera de los 40 orf que están dentro del cluster estudiado, lo cual incluye **el orf18 que en esta invención no se aumenta sino que, por el contrario se disminuye**. Sin embargo, y a diferencia de D1, la presente invención está dirigida a **mejorar** la producción de enduracidina al proporcionar una cepa recombinante novedosa de *Streptomyces fungicidicus* que comprende un orf18 disminuido. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación para modificar D1 con el propósito de obtener la materia reclamada en la presente solicitud.

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

Finalmente, me permito señalar que el nivel inventivo de la invención reclamada se sustenta aún más en los efectos técnicos superiores demostrados en el Capítulo Descriptivo. En particular, se demostró que las cepas genéticamente manipuladas producen rendimientos de enduracidina que oscilan entre 1,2 y 4,6 veces más altos que las cepas parentales respectivas, proporcionando así una producción más rentable de enduracidina. Véase, por ejemplo, las páginas 30, 47 y 51 del Capítulo Descriptivo.

iii) Así las cosas, y en vista de las diferencias estructurales y los argumentos presentados anteriormente, me permito dirigir 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

previo¹. 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*”² (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, 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.

5. 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;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

¹ Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2006, Sección 10.8.1.

² 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.