

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0006033

Solicitud de Patente de Invención titulada: “POLINUCLEÓTIDOS RECOMBINANTES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS PESTICIDAS DERIVADAS DE PAENIBACILLUS LENTIMORBUS”

Solicitante: MONSANTO TECHNOLOGY LLC

Nuestra Ref.: P2021/000066

RESPUESTA AL OFICIO No. 1538, NOTIFICADO EL 31 DE ENERO DE 2024

(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 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 originalmente el 10 de mayo de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 13, 19, 21 a 23 y 26 a 35;
- las nuevas Reivindicaciones 13 a 17, 18, 19 y 20 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14 a 18, 20, 24 y 25, respectivamente;
- se elimina la expresión “o un fragmento de la misma” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se limita la Reivindicación 1 eliminando las opciones b) y c);
- se limita la Reivindicación 2 eliminando las antiguas opciones a) y b);

- se modifica la Reivindicación 3 para aclarar que la molécula de ácido nucleico que se reclama está comprendida en el ADN genómico de una célula huésped;
- se modifican las Reivindicaciones 8 y 9 reemplazando el término “*Lepidopteram*” por “*insecto de especie Lepidoptera*”
- se modifican las Reivindicaciones 10, 11 y 12 aclarando que se refieren al ADN genómico de una planta;
- se modifican las nuevas Reivindicaciones 14 a 17 (antiguas Reivindicaciones 15 a 18) eliminando la expresión “*al menos*”;
- se modifica la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 20) aclarando que el producto comercial reclamado es producido a partir de una planta procesada que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la Reivindicación 1, adicionalmente se incluye que el producto comercial se selecciona de fibra, sémola, harina y copos;
- se modifica la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 24) eliminando la opción b);
- se modifica la redacción de la nueva Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 25) reemplazando la expresión “*poner en contacto*” por el término “*hibridar*” y eliminando la referencia a las condiciones de hibridación, eliminando la referencia a que la sonda es homóloga y eliminando los porcentajes de identidad.

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, dichas modificaciones corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y reclamado en el Capítulo Reivindicatorio, por lo cual sugiere modificarlo de la siguiente manera:

*“POLINUCLEÓTIDOS RECOMBINANTES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS
PESTICIDAS DERIVADAS DE PAENIBACILLUS LENTIMORBUS”.*

b- Al respecto, me permito señalar que el título se ha modificado de acuerdo con la gentil sugerencia del Despacho.

2. a- El Despacho señala que las siguientes reivindicaciones están dirigidas a materia no patentable:

- las Reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 se refieren a la expresión de la molécula de ácido nucleico en una planta o en una célula, por lo tanto, corresponden a partes de una planta, y por lo mismo, corresponden a materia no patentable;
- las Reivindicaciones 10 a 13, 20, 21 y 23 están dirigidas a plantas, semillas, células vegetales, partes de plantas y/o productos básicos de origen vegetal, que son materia no patentable;
- la Reivindicación 19 se refiere a una composición que comprende una célula vegetal que expresa una molécula de ácido nucleico recombinante, por lo tanto, en realidad está dirigida a una célula vegetal, la cual no se considera patentable;
- la Reivindicación 22 reclama un método que comprende plantar, cultivar y cosechar una planta, lo cual corresponde a un proceso esencialmente biológico y, por lo tanto, se considera materia no patentable;
- la Reivindicación 24 está dirigida a un método para controlar hongos fitopatógenos definido únicamente por el paso de *poner en contacto la plaga con una cantidad pesticida eficaz de una proteína pesticida (...)*, lo cual de acuerdo con el Capítulo Descriptivo corresponde a un proceso de alimentación natural de un insecto y por lo tanto corresponde a materia no patentable.

b- i) En respuesta a estas objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 13, 19, 21 a 23 y 26 a 35, con lo cual considero completamente superada cualquier objeción relacionada con dichas reivindicaciones.

ii) Adicionalmente, frente a las Reivindicaciones 2, 3, 6 y 7, me permito señalar que las Reivindicaciones 2 y 3 fueron modificadas. Específicamente, en la Reivindicación 2 se eliminaron las opciones a) y b), de tal manera que ahora es claro que, en virtud de la relación de dependencia de la Reivindicación 1, esta reivindicación corresponde a una limitación adicional de la materia reclamada en la reivindicación independiente. Por su parte, en la nueva Reivindicación 3 se aclara que la molécula de ácido nucleico recombinante de la Reivindicación 1 está comprendida dentro del ADN genómico

de una célula huésped, lo que también es una limitación adicional. Estas modificaciones además implican que también se definen más claramente las Reivindicaciones dependientes 6 y 7. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con las Reivindicaciones 2, 3, 6 y 7, las cuales reclaman materia completamente patentable.

iii) En relación con las Reivindicaciones 10 a 12 y 20, me permito reiterar las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular me permito señalar que las Reivindicaciones 10 a 12 se modificaron aclarando que se refieren al ADN genómico de una planta y adicionalmente la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 20) se modificó aclarando que el producto comercial reclamado es producido a partir de una planta procesada que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la Reivindicación 1, adicionalmente se incluyó en la Reivindicación 18 la mención a que el producto comercial se selecciona de fibra, sémola, harina y copos. En otras palabras, estas modificaciones permiten comprender que, aunque la molécula de ADN recombinante se encuentre en productos tales como una planta, fibra, sémola, harina y copos, la materia reclamada **no corresponde a dicho producto tal como se encuentra en la naturaleza**, sino a una molécula comprendida (vehiculizada) en dicho producto, es decir, un producto químico artificial creado por invención humana, por lo cual se trata de materia no existente en la naturaleza y por lo tanto corresponde a materia patentable.

Al respecto, vale la pena mencionar que excluir las moléculas de ADN recombinante de la protección por patente iría en contra de lo establecido en el Artículo 27 del Acuerdo sobre los ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio), en particular, del artículo 27(3)(b) que exige que los Países Miembros (como Colombia, que es miembro desde el 7 de agosto de 2009), pongan a disposición patentes para cualquier invención, con excepciones permisibles limitadas. Estas excepciones incluyen: 1) invenciones contrarias al orden público o la moralidad; 2) métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de humanos o animales; y 3) plantas y animales (distintos de los microorganismos) y procesos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales (distintos de los procesos no biológicos y microbiológicos). Entonces, considerando que las moléculas de ácidos nucleicos recombinantes reclamadas en la presente solicitud, no se encuentran dentro de estas excepciones, la exclusión de tales moléculas estaría en contradicción directa al Acuerdo sobre los ADPIC y por lo mismo, solicito respetuosamente que las objeciones relacionadas sean retiradas.

iv) Respecto a la objeción elevada frente a la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 24) por supuestamente referirse a un proceso de alimentación natural de un insecto, me permito respetuosamente diferir de la opinión del Despacho, ya que esta menciona “una cantidad pesticidamente eficaz de una proteína pesticida como se establece en SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 6; SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, o SEQ ID NO. 14”, pero en ningún caso afirma que dicha proteína pesticida sea de origen natural. Por lo tanto, poner en contacto la plaga con una cantidad pesticidamente eficaz de dicha proteína pesticida (que corresponde a un producto artificial, que no se encuentra en la naturaleza) no puede ser un proceso de alimentación natural y, por lo tanto, el método que se reclama en la nueva Reivindicación 19 corresponde a materia patentable.

v) Por todo lo anterior, considero que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está claramente dentro del alcance de la materia susceptible de protección vía patente y por lo mismo, solicito respetuosamente que las objeciones relacionadas sean retiradas.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 25 y 26 carecen de claridad y sustento ya que emplean porcentajes de identidad, lo cual implica un gran número de posibilidades que podrían resultar en diferentes proteínas que no cuentan con evidencia en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1, 26 y 32 no son claras porque utilizan la expresión “*fragmento*” que no permite delimitar claramente la materia reclamada;
- las Reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque se refieren a una molécula de ácido nucleico pero definida por estar presente en una célula y no por alguna característica técnica esencial;
- las Reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque están dirigidas a un resultado a alcanzar al referirse a una molécula de ácido nucleico recombinante en la que la proteína codificada exhibe actividad contra un insecto lepidóptero;
- las Reivindicaciones 15 a 18 no son claras porque emplean el término “*al menos*” que no permite delimitar la materia reclamada;
- la Reivindicación 25 no es clara porque reclama un método que no está definido por sus etapas y condiciones, adicionalmente, emplea la expresión “*condiciones de*

hibridación rigurosas” lo que se considera un resultado a alcanzar y no se define el método de detección utilizado en la hibridación;

- la Reivindicación 25 no es clara porque menciona que la sonda empleada es *“homóloga o complementaria”* a la SEQ ID NO: 3, 11 o 13, entonces al emplear el término *“homólogo”* la reivindicación resulta ambigua, pues se refiere a secuencias con un origen filogenético común, que no permiten establecer en realidad la estructura de la sonda;
- la Reivindicación 26 no es clara ya que no especifica las características técnicas del anticuerpo inmunorreactivo;
- la Reivindicación 28 no es clara porque define un método para mejorar la actividad pesticida de una proteína mediante resultados a alcanzar y no se incluye la definición estructural de la proteína pesticida y del fragmento de ADN que codifica el péptido de unión al receptor intestinal del insecto insertado en la proteína;
- la Reivindicación 32 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo porque las características técnicas y estructurales esenciales del ácido nucleico que codifica la proteína pesticida y la molécula de miARN no están definidas, abarcando así un gran número de posibilidades no desarrolladas en la Solicitud;
- la Reivindicación 33 no es clara ya que menciona *“el elemento de sitio de unión al objetivo de miARN de la Reivindicación 32”*, sin embargo, la Reivindicación 32 se refiere a una molécula de ácido nucleico recombinante;
- la Reivindicación 35 carece de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo ya que se refiere a un método para reducir la expresión de una proteína pesticida; sin embargo, según el Capítulo Descriptivo, la construcción de molécula de ADN recombinante que comprende ácidos nucleicos que codifican una proteína pesticida unida a una secuencia de miARN no afecta la actividad insecticida de la proteína pesticida;
- las Reivindicaciones 8, 9, 32, 28 y 35 no son claras ya que contienen errores tipográficos y de traducción.

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 pueda ejecutarla (o reproducirla) porque solo muestra evidencia de moléculas de ácido nucleico recombinantes que comprenden los polinucleótidos de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11 o 13, que codifican las proteínas pesticidas de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14, respectivamente. Además, se proporciona evidencia técnica para moléculas de ácido nucleico recombinantes que comprenden un polinucleótido unido a un miARN heterólogo, denominado TIC7941PL_1-miR395 y TIC7941PL_1-miR4392, que comprende SEQ ID

NO: 25 y 26, respectivamente. Por lo anterior, el Despacho señala que es necesario limitar el alcance reivindicado a las proteínas probadas y comprobadas de acuerdo con la evidencia presentada en el Capítulo Descriptivo.

El Despacho agrega que el Capítulo Descriptivo carece de claridad porque presenta errores tipográficos a lo largo del documento.

b- i) En respuesta a estas objeciones, reitero las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 13, 19, 21 a 23 y 26 a 35, se eliminó la expresión “*un fragmento de la misma*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio, se corrigieron los errores tipográficos y de traducción de las Reivindicaciones 8 y 9, se modificaron las nuevas Reivindicaciones 14 a 17 (antiguas Reivindicaciones 15 a 18) eliminando la expresión “*al menos*”, se eliminaron las opciones que hacían referencia a porcentajes de identidad en la Reivindicación 1 y las nuevas Reivindicaciones 19 y 20 (antigua Reivindicaciones 24 y 25) y se modificó la redacción de la nueva Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 25) eliminando la referencia a las condiciones de hibridación y la referencia a que la sonda es homologa; por lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones relacionadas con una supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo en relación con la materia reclamada, vale la pena señalar que el alcance de la Reivindicación 1 se limitó para referirse a una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un segmento de polinucleótidos que codifica una proteína pesticida o un fragmento de la misma, en donde dicha proteína pesticida comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, o SEQ ID NO. 14, de esta manera, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una generalización razonable de los ejemplos del Capítulo Descriptivo y está comprendida dentro del concepto inventivo desarrollado por el inventor.

Además de las limitaciones realizadas, vale la pena resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un

*esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta*¹.

Considerando lo anterior, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por los inventores, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Por lo tanto, en el presente caso considero que la materia reclamada corresponde a una **generalización razonable** de los ejemplos presentados en la solicitud, y que por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

iii) En vista de las modificaciones y los argumentos planteados, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho considera que la presente solicitud carece de unidad de invención *a posteriori*, pues considera que el concepto inventivo común, es decir, un ácido nucleico recombinante que comprende un polinucleótido que codifica una proteína pesticida, ya está divulgado en el documento US10155960 (D1). Por lo tanto, el Despacho considera que hay 3 grupos inventivos, a saber:

- **Grupo inventivo 1 (Reivindicaciones 1, 4, 5, 8, 9, 14 y 18 a 25):** una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente al polinucleótido que se selecciona de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 7, 9, 11 o 13, que codifica una proteína pesticida que

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI. Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022. Sección 3.1.2.

- comprende el aminoácido. secuencia de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14, respectivamente, composiciones farmacéuticas y métodos de detección.
- **Grupo inventivo 2 (Reivindicaciones 28 a 31):** un método para mejorar la actividad pesticida de una proteína pesticida nativa contra una especie de plaga, que comprende: diseñar una proteína pesticida variante insertando un fragmento de ADN (SEQ ID NO: 15 o 16) que codifica un péptido de unión al receptor intestinal de un insecto (SEQ ID NO: 17) en una secuencia codificante de una proteína pesticida.
 - **Grupo inventivo 3 (Reivindicaciones 32 a 35):** una molécula de ácido nucleico recombinante seleccionada de SEQ ID NO: 25 y 26, que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un polinucleótido que codifica una proteína pesticida, unido operativamente a un miARN heterólogo.

El Despacho señala que la evaluación de los requisitos de patentabilidad se realizará únicamente para las reivindicaciones del Grupo inventivo 1.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 26 a 35, de tal forma que ahora la materia reclamada esta específicamente dirigida al Grupo Inventivo 1 identificado por el Despacho, por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

5. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 y 25 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y US9567381 (D2).

i) En primer lugar, el Despacho señala que D1 es considerado el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un segmento de polinucleótido que codifica una proteína pesticida en la que esta proteína pesticida presenta propiedades inhibitoras. actividad contra insectos del orden Lepidóptera que son plagas de plantas cultivadas y pertenecen a una familia de toxinas proteicas de *Paenibacillus popilliae*. En particular, la proteína TIC6757 de SEQ ID NO: 2 exhibe del 77,58% al 78,60% de identidad con las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 de las proteínas pesticidas de la presente solicitud.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y D1, consiste en que la secuencia de aminoácidos de la proteína pesticida codificada por el segmento polinucleotídico de la molécula de ácido nucleico recombinante tiene al menos un 80% a un 100% de identidad con las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14. Sin embargo, según el Despacho, no hay evidencia de que esta diferencia proporcione algún efecto técnico diferente al divulgado por D1, ya que este porcentaje de identidad abarca un número muy grande de alternativas estructurales, incluidas estructuras que podrían resultar en moléculas que no son funcionales para la actividad pesticida. Además, a las moléculas de ácido nucleico con estructura indeterminada no se les puede atribuir ningún efecto técnico.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención sería: *¿Cómo modificar la molécula de ácido nucleico conocida en D1 con el fin de obtener una molécula alternativa?*

Sin embargo, D2 enseña el desarrollo de péptidos insecticidas tóxicos en plantas que se pliegan adecuadamente cuando se expresan en plantas. Además, D2 también menciona una composición que comprende dos tipos de péptidos insecticidas, en donde un tipo de péptido insecticida es una proteína insecticida formadora de poros (PFIP), y el otro tipo de péptido insecticida es un péptido insecticida rico en cisteína (CRIP), en donde dicho CRIP es un péptido con motivo de nudo de cisteína (ICK) inhibidor artificial y dicho PFIP se selecciona entre proteínas cristalinas de tipo péptido tóxico Bt (*Bacillus thuringiensis*) (Cry) o citolisinas (Cyt). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a estar motivada a incluir un polinucleótido que codifica una proteína tóxica de *Paenibacillus lentimorbis* como la divulgada en D2 en la molécula de ácido nucleico recombinante de D1, para así llegar de forma obvia y evidente a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que, D1 también menciona células huésped que comprenden la molécula de ácido nucleico recombinante allí divulgada y D1 menciona que para el aislamiento de las proteínas expresadas en *E. coli*, se vinculó operativamente una etiqueta de histidina a las secuencias de codificación expresadas para facilitar la purificación de la proteína en columna. De igual manera, D1 proporciona una composición inhibidora de insectos que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante allí divulgada y D1 divulga el diseño de variantes mejoradas de la clase de toxinas de la proteína TIC6757 (SEQ ID NO: 2) en planta utilizando diversos métodos de edición génica conocidos en el arte. Por lo tanto, las Reivindicaciones dependientes 4, 5, 8, 9 y 14 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo.

En vista de lo anterior, el Despacho concluye que tanto la Reivindicación 1 como las Reivindicaciones dependientes 4, 5, 8, 9 y 14 a 18 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

ii) Respecto a la Reivindicación 25, el Despacho señala que D1 corresponde al arte previo más cercano ya que divulga método para detectar la presencia de una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un segmento de polinucleótido que codifica una proteína pesticida o un fragmento de la misma, en donde, dicha proteína pesticida comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; en donde el método comprende:

- a) poner en contacto una muestra de ácido nucleico con una sonda de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de hibridación estrictas con ADN genómico de una planta que contiene un segmento de polinucleótido que codifica una proteína pesticida o un fragmento de la misma, y no se hibrida en tales condiciones de hibridación con ADN genómico de una planta isogénica que no contener el segmento, en donde la sonda es homóloga o complementaria a una secuencia que codifica una proteína pesticida con una secuencia de aminoácidos con al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o aproximadamente 100% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 2;
- b) someter la muestra y la sonda a condiciones de hibridación estrictas; y
- c) detectar la hibridación de la sonda con la muestra de ADN. Particularmente, es evidente que la proteína denominada TIC6757 (SEQ ID NO: 2), exhibe del 77,58% al 78,60% de identidad con las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 de las proteínas pesticidas de la presente Solicitud.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 25 y el método divulgado en D1 consiste en que el método de la solicitud menciona que la sonda es homóloga o complementaria a una secuencia que codifica una proteína insecticida con al menos un 80 a un 100% de identidad con la SEQ ID. NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14, sin embargo, no hay evidencia de que esta diferencia proporcione algún efecto técnico diferente, ya que el término *homólogo* es ambiguo y no permite establecer la estructura de la sonda imprescindible para la reproducción de tal proceso; y además las sondas de ADN caracterizadas por codificar proteínas de estructura indeterminada referenciadas por porcentajes de identidad no permitirían la identificación de secuencias de interés, ya que podrían unirse a cualquier molécula, incluso a las no funcionales como las proteínas pesticidas.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención sería: *¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?*

Sin embargo, D1 ya describe la secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas de toxina descritas en la solicitud, así como secuencias que tienen un porcentaje sustancial de identidad, se pueden emplear como sondas y cebadores para la selección para identificar otros miembros de la clase mediante métodos de amplificación térmica o isotérmica y métodos de hibridación. En consecuencia, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a emplear las sondas de D1 para identificar variantes de las moléculas de ADN codificantes de las proteínas de toxinas allí divulgadas, para así llegar de forma obvia a la Reivindicación 25. Por lo cual carece de nivel inventivo.

El Despacho señala que D1 también proporciona un método para detectar la presencia de una proteína pesticida o fragmento de la misma en una muestra que comprende proteína, donde dicha proteína pesticida comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y donde el método comprende: (a) poner en contacto una muestra con un anticuerpo inmunorreactivo; y (b) detectar la presencia de la proteína, donde el paso de detección comprende un ELISA o un Western blot. Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 26 y 27 no mencionan características que aporten al nivel inventivo.

b- i) En respuesta, respetuosamente me permito reiterar que la Reivindicación 1 está dirigida a una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un segmento de polinucleótidos que codifica una proteína pesticida, en donde dicha proteína pesticida comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, o SEQ ID NO. 14.

ii) Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito señalar en primer lugar que D1 describe proteínas pesticidas que exhiben actividad tóxica contra especies de plagas de lepidópteros que incluyen TIC6757, TIC6757PL, TIC7472, TIC7472PL, TIC7473 y TIC7473PL. Sin embargo, las proteínas insecticidas reclamadas aquí difieren en su secuencia de aminoácidos de las secuencias descritas en D1, lo que es la base de su diferencia en especificidad y eficacia. Por lo tanto, la materia reclamada no corresponde simplemente a una alternativa a lo divulgado en D1.

Al respecto es importante señalar que, por ejemplo, la SEQ ID NO: 4 de D1 difiere sustancialmente de la SEQ ID NO: 4 reclamada aquí, lo cual es evidente al realizar una alineación de las secuencias en EMBOSS que demuestra que las secuencias solo comparten un 77,3% de identidad, tal como se muestra a continuación (*disponible en [EMBOSS Needle < Pairwise Sequence Alignment < EMBL-EBI](#)*):

```
# Aligned_sequences: 2
# 1: EMBOSS_001
# 2: EMBOSS_001
# Matrix: EBLOSUM62
# Gap_penalty: 10.0
# Extend_penalty: 0.5
#
# Length: 816
# Identity:      631/816 (77.3%)
# Similarity:    691/816 (84.7%)
# Gaps:          26/816 ( 3.2%)
# Score: 3059.5
#
#
#=====

EMBOSS_001      1 MAKQNNNLSVRALPSFIDVFNGIYGFIQDIFNMIFGTDGGLTLEEV      50
                |||||..|||||||||||||||||||||||||||||||..|||||
EMBOSS_001      1 MAKQNNNFSVRALPSFIDVFNGIYGFIQDIFNMIFGTDGDLTLEEV      50

EMBOSS_001     51 LKNQDLLYEISGKLDGINDLSEIIAQGNLNTLTKELLKIANEQNNLLT    100
                |||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001     51 LKNQELLYDISGKLEGISGDLSEIIAQGNLNTLAKELLKIANEQNNVLT    100

EMBOSS_001    101 DVNNKLNAINAMLTYPKITNMLSDIMKQNYVLSLQIEYLSKQLQEISD    150
                |||||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001    101 DVNNKLNAINSMHLHIYLPKITNMLSDVMKQNYALSLQIEYLSKQLQEISD    150

EMBOSS_001    151 KLDVINLNVLINSTLTEITPAYQRIKYVNEKFDDLTLATEKTLRAKQGSS    200
                |||||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001    151 KLDVINLNVLINSTLTEITPAYQRIKYVNEKFDELTATEKTLRAKQGS-    199

EMBOSS_001    201 NEDIFDNDTLENLTETELAKSVTKNDVDSFEFYLHTFHDVLIGNNLFGR    250
                |||.|||||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001    200 -EDIIANDTLENLTETELAKSVTKNDMDSFEFYLHTFHDVLIGNNLFGR    248

EMBOSS_001    251 SALKTAELITKDEIKTSGSEIGKVYSFLIVLTCLQAKAYLTLTACRKLL    300
                |||||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001    249 SALKTAELITKDEIKTSGSEIGKVYSFLIVLTCLQAKAFLTLTACRKLL    298

EMBOSS_001    301 GLSDIDYTNILNQHLNDEKNEFRDNILPTLSNKFSNPNYAKTGSDDDAV    350
                |||||..|||||:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|:|
EMBOSS_001    299 GLSDIDYTNILNQHLNDEKNVFRDNILPTLSNKFSNPNYVKTIGSDNYAK    348

EMBOSS_001    351 VVLEADLGYALIGFEIISDPIPVLVKQYQAKLKQNYQVDEQSLTEKVYRNI    400
```

EMBOSS_001	349	VILEAEPGYALVGFEIINDRIPVLKAYKAKLKQNYQVDHQSLSEIVYLDI	398
EMBOSS_001	401	NKIFCPENSDQRYIYIKDITFPIGYVITKIIFEKKYQNRGLVKANFYDS	450
EMBOSS_001	399	DKLFCPKNSEQKYTKSLTFPDGYVITKITFEKKL-NNLRYEATANFYDP	447
EMBOSS_001	451	STGDIDLNKSIESSGNLLAWPPDSIISISKDEEDEKDVYMPLGVISETF	500
EMBOSS_001	448	STGDIDLNEKQVEST-----FLQADYISINVSDDD--GVYMPLGVISETF	490
EMBOSS_001	501	LTPIHSFGLKVDEESRIITLTGKSYLREYLLESDLKNKETS LIAPPNVFI	550
EMBOSS_001	491	LSPINSFELEVDEKSKILTLTCKSYLREYLLESDLINKETS LIAPPNVFI	540
EMBOSS_001	551	SNIVENWNIEADSLEPWVANNKNAYVDSTGGIEGSKALFTQGDGEFSQFI	600
EMBOSS_001	541	SNIVENWNIEADNLEPWVANNKNAYVDSTGGIEGSKALFTQGDGEFSQFI	590
EMBOSS_001	601	GDKLKPNTDYMIIQYTVKGKPAIYLKHKDATGYIMYEDTNGNYEDFQTRAV	650
EMBOSS_001	591	GDKLKPNTDYIIQYTVKGKPAIYLKNKN-TGYTMYEDTNGSSEEFQTIAV	639
EMBOSS_001	651	KFTSGAEPQAHLFKFSQSGYEAWGDNFIILESKSVEFDQKLEAPEVIKS	700
EMBOSS_001	640	NYTSETDPSQTHLVFKSQSGYEAWGDNFIILECKAFETP---EGPELIKF	686
EMBOSS_001	701	ENWILTGDQAKLEQDQALRSVSGNGSFKQFLQLKSDSIYFMNFHVVGK-A	749
EMBOSS_001	687	DDWISFGTTYIRDDVLT I-DPSRGGYFRQSLKLDSTYNLSFSFSGLWA	735
EMBOSS_001	750	RVTIKNSHR-VLFEKDYSTQYRIVD-DEYFTTVSDIDGVFIELTSHSEES	797
EMBOSS_001	736	KVLIKNSHGVVLF EK-VSQSSYVDISESFTTTSNKEGFFIELTGDSR--	782
EMBOSS_001	798	SEFG-FWGFSIK----	808
EMBOSS_001	783	GGFGSFRDFSMKEKFE	798

Por lo anterior, es claro que D1 proporciona proteínas insecticidas cuyas secuencias de aminoácidos comparten menos del 80% de identidad con las proteínas descritas en la presente invención. Por consiguiente, a partir de D1 la persona medianamente versada en la materia no sabría que en la especie *Paenibacillus lentimorbus* se pueden encontrar proteínas insecticidas que tienen buena actividad contra plagas de insectos en maíz y soja cuando se expresan en plantas transgénicas de maíz y soja como se muestra en el Capítulo Descriptivo.

Por lo tanto, aunque D1 menciona en general proteínas similares a las de la invención reivindicada, no divulga la estructura específica de la presente invención. Además de la diferencia en la secuencia de aminoácidos, las proteínas insecticidas reclamadas aquí también difieren sustancialmente de las proteínas insecticidas descritas en D1 en su

especificidad y eficacia, lo que indica una diferencia en el modo de acción. Por ejemplo, TIC6757PL (de D1) exhibe una resistencia superior contra el gusano cogollero, como una mortalidad media por gusano cogollero del 100% y un porcentaje medio de daño foliar del 5% (como se muestra en la Tabla 8). Por el contrario, la presente solicitud describe que TIC7941PL_1 exhibe una calificación de daño foliar de 4 (véase Tablas 3 y 4 del Capítulo Descriptivo), lo que muestra que TIC7941PL_1 tiene poca o ninguna actividad contra el gusano cogollero. Esto demuestra que TIC7941PL 1 tiene un espectro de actividad diferente e indica un modo de acción diferente, diferencia que resulta muy importante en el manejo de la resistencia de los insectos. Al respecto, por ejemplo, el Capítulo Descriptivo describe en la página 32 que una estrategia de manejo de la resistencia de los insectos es emplear cultivos transgénicos que expresan distintos agentes inhibidores de insectos. Esto se debe a que los insectos con resistencia a un agente inhibidor de insectos probablemente puedan ser controlados por un agente inhibidor de insectos diferente que exhiba un modo de acción diferente. Por lo tanto, **las proteínas insecticidas que difieren en su secuencia de aminoácidos y su espectro de actividad son útiles, tienen una ventaja técnica y no son simplemente una alternativa con respecto a las proteínas insecticidas descritas en D1.**

iii) Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente solicitud no se resuelven con las enseñanzas de D2, como afirma equivocadamente el Despacho, ya que D2 se refiere a proteínas, nucleótidos, péptidos insecticidas y su expresión en plantas y en particular D2 describe una proteína compuesta por un péptido señal del retículo endoplásmico (ERSP) unido operativamente a una proteína insecticida rica en cisteína (CRIP), tal como una proteína con motivo del nudo inhibidor de cisteína (ICK), en la que dicho ERSP es el N-terminal de dicha proteína (ERSP-ICK), sin embargo, D2 no describe proteínas caracterizadas por las secuencias reivindicadas en la presente solicitud y, en consecuencia, D2 es sólo un documento general del arte previo. En este sentido, D2 sólo menciona que existen diversos organismos disponibles, entre ellos *Paenibacillus lentimorbus*, que proporcionan una fuente de proteínas similares a Bt, lo que corresponde al conocimiento general.

Por lo tanto, D2 no proporciona ninguna indicación directa de cuáles de esas proteínas, en particular aquellas que tienen sólo un 77% de identidad con las proteínas proporcionadas en el objeto reivindicado, tendrán actividad en las plantas transgénicas para controlar plagas importantes en el maíz o la soja. Por lo tanto, y contrariamente a la opinión del Despacho, D2 no proporciona las características que faltan en D1 para llegar a las moléculas recombinantes reivindicadas, y no sería obvio para una persona medianamente versada en la

materia qué modificaciones específicas se requieren basándose en esas enseñanzas para llegar a la presente invención.

Así las cosas, las características particulares de la molécula de ácido nucleico recombinante reivindicada no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia en la materia a la luz de D1 en combinación con D2.

iv) Así las cosas, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando los compuestos 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**². De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) 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***”³ (énfasis fuera del texto).

Como se ha señalado anteriormente, no existen indicaciones particulares en el arte previo citado que motiven obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la estructura de las moléculas de ADN reclamadas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, y mucho menos predecir los efectos técnicos derivados de la misma, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

v) Finalmente, es importante señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “*posibilidad de alcanzar*”, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, Comunidad Andina de Naciones, 2022. ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1.

³ 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.

Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia podría haber desarrollado las moléculas recombinantes aquí reclamadas, sino en si dicha persona lo habría hecho guiada por las enseñanzas del arte previo.

Contrario a lo que concluye el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no se habría visto motivada de manera obvia y evidente a desarrollar las moléculas recombinantes de la presente invención, pues ni D1 ni D2, bien sea solos o en combinación, guiarían a dicha persona a la materia como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

vi) En el presente caso pareciera que, en el momento de la realización del segundo examen de fondo, el Despacho no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del 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 las moléculas aquí reclamadas, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la materia de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conociese la invención aquí reclamada. El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que *“...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”*⁴(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 esta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al

⁴ Ibidem

trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud. En este sentido, las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención con un análisis en retrospectiva.

De hecho, combinar las divulgaciones en un documento que describe moléculas estructuralmente diferentes para aplicarse automáticamente en otra divulgación, no puede utilizarse para afectar el nivel inventivo; por el contrario, se requieren enseñanzas particulares que lleven a la persona medianamente versada en la materia a las combinaciones específicas con divulgaciones que proporcionen evidencia de su actividad para afectar el nivel inventivo de cualquier combinación reclamada que realmente demuestre efectos técnicos superiores o mejorados. En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada y en vista de los resultados obtenidos y reclamados, es posible que una persona medianamente versada en la materia llegara a las moléculas recombinantes reclamadas como claramente llegaron los inventores, sin embargo, lo que hay que determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo de manera obvia. Por lo tanto, las características particulares de las moléculas recombinantes reivindicadas no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia en la materia a la luz de D1 en combinación con D2.

En este sentido, el Despacho no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen **inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

vii) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las moléculas definidas en la Reivindicación 1 y sus dependientes y, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

6. En este punto, me permito informar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos ha otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son

vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, 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;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.