

PATENTE DE INVENCION BIOTECNOLOGIA

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039.

<p>Solicitud de patente. Falta de Nivel Inventivo, vulneración del artículo 35 de la Ley 19.039</p>
<p>Solicitud N° 2474-12</p> <p>Título: MOLÉCULAS POLINEUCLEOTÍDICAS PARA REGULACIÓN GENÉTICA EN PLANTAS Y/O METODO PARA REGULAR LA EXPRESION DE UN GEN ENDOGENO OBJETIVO EN UNA PLANTA BASADO EN LA APLICACION DE UNA COMPOSICION QUE COMPRENDE UN POLINUCLEOTIDO QUE TIENE UN GEN ENDOGENO O EN EL MENSAJERO TRANSCRITO A PARTIR DE DICHO GEN.</p>
<p>Análisis de Nivel Inventivo. Falta de claridad en la mayoría de las Cláusulas del Pliego. No se puede atribuir nivel inventivo a una pretensión que no es posible comprender.</p> <p>Ausencia de demostración de mejoras cuantitativas o cualitativas del método propuesto por sobre el arte conocido.</p>

La sociedad Monsanto Technology, LLC, solicitó el registro de la solicitud de patente PCT-N° US2011/027528, entrando a fase nacional el seis de septiembre del año dos mil doce. En la memoria descriptiva, la peticionaria señala que el ámbito de aplicación está vinculado con la eficacia de los herbicidas para controlar las malezas resistentes, especialmente cuando crecen en campos donde el cultivo puede tener una resistencia menor que la maleza, por lo que el objetivo final está relacionado con potenciar los efectos de un herbicida sin afectar al cultivo.

Cabe señalar que esta solicitud corresponde al área de la ciencia denominada Ingeniería Metabólica, la que busca mejorar la vía “metabólica” mediante el control de reacciones químicas. Esta ciencia, asociada con la biología y a la química, explora en el diseño de vías bioquímicas que no existen en el mundo de forma natural, vinculándose a menudo con la ingeniería genética. Los ingenieros actúan modificando el flujo de nutrientes a las células, o mediante la mejora de la productividad y el rendimiento de una vía concreta, previamente identificada en cuanto a su función específica. Lo que se pesquisa en muchos casos es el diseño de nuevos organismos, hechos a la medida, para los procesos de producción, de

forma que nuevos compuestos de interés industrial y médicos puedan ser producidos por la ingeniería metabólica.

En el caso de esta patente lo que busca es generar un procedimiento para regular la expresión de un **gen endógeno** en plantas u organismos vegetales en crecimiento. Para lo cual se propone un procedimiento que consiste en revestir tópicamente las plantas u órganos vegetales en crecimiento con una composición polinucleotídica, que comprende al menos un ácido nucleico de 18 o más nucleótidos contiguos con alta identidad a un gen endógeno objetivo.

Respecto del problema técnico, la memoria descriptiva menciona varias situaciones en que distintas plantas no deseadas (malezas, por ejemplo) desarrollan resistencia a herbicidas, contexto en el que los mecanismos de resistencia son variados, y, por tanto, se encuentra con la presencia de plantas no deseadas que desarrollan resistencia a herbicidas conocidos. La solución, según el solicitante, es la invención propuesta, que consiste en introducir siRNA dentro de una planta, de manera que dichas moléculas interfieran específicamente en aquellas que han sido identificadas como esenciales para la función.

Luego del análisis pericial realizado por los expertos nombrados por el Instituto Nacional de Propiedad Industrial, por resolución de fecha dos de junio del año dos mil dieciséis, el Sr. Director de INAPI resolvió en definitiva que las cláusulas 1 a 15 del último pliego de reivindicaciones, no presentaban nivel inventivo dada la divulgación previa de los documentos D1 (WO2007/039454 Basf/Plant Science GmbH) y D4 (EP1416049/Consejo Superior de Investigaciones Científicas), que en combinación describen un método de transferencia de polinucleotidos, que incluye el uso de surfactantes que facilitan la transfección, por lo que resuelve rechazar la solicitud por artículo 35 de la Ley 19.039..

En contra de esta resolución definitiva la solicitante presenta un recurso de apelación acompañando un nuevo pliego de reivindicaciones, incluyendo argumentos para defender el nivel inventivo, centrados en que los documentos citados para el rechazo describen el uso de un surfactante, de manera que una bacteria sea la que penetre los tejidos de la planta, y no, como en este caso, donde se describe el uso de moléculas de siRNA desnudas, lo que daría nivel inventivo a la solicitud.

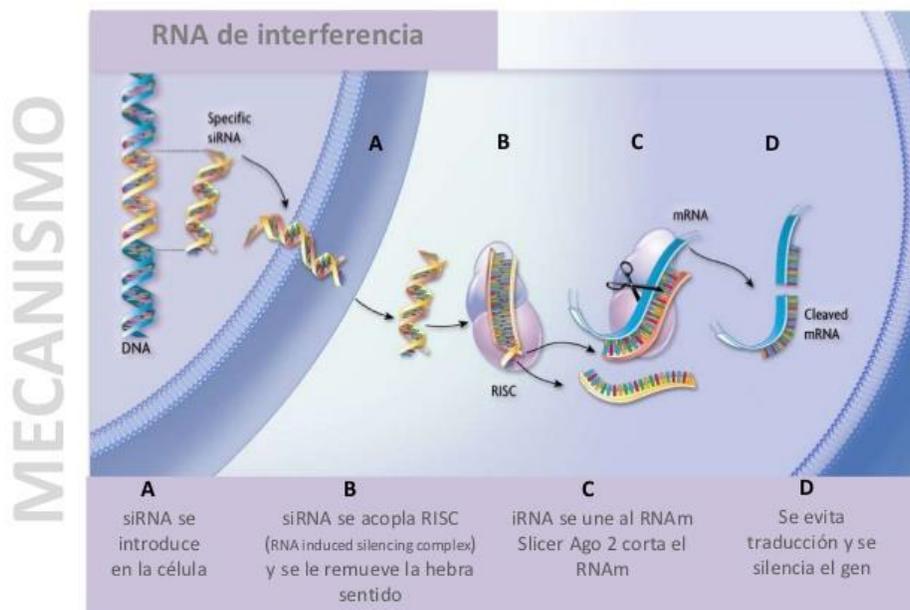
En Segunda Instancia, luego de la vista de la causa por el Tribunal de Propiedad Industrial, la Sala respectiva estimó necesario recibir la opinión de un nuevo experto, labor para lo que fue designado el Sr. Darío Sepúlveda Fernández, Biotecnólogo,

quien desarrolla extensamente en su informe todos los aspectos técnicos de la solicitud, considerando el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado, introduciendo al Tribunal en la materia específica analizada, para lo cual parte refiriendo que la invención descrita corresponde a moléculas de **polinucleótidos** que permiten controlar la expresión de genes en plantas, atendido que existe el problema con algunas plantas que presentan resistencia a ciertos herbicidas, como por ejemplo a **glifosato**. La invención, para el experto, se enfoca en pequeñas moléculas de RNA de interferencia, los “siRNA” que permiten suprimir la expresión de ciertos genes en algunas plantas. La composición descrita, incluye un surfactante, de manera que los siRNA puedan ingresar al interior de la planta y cumplir su función a nivel sistémico.

i

Consultado el experto sobre la naturaleza de la invención y el problema que se busca resolver, coincide con el análisis efectuado en la instancia y explica que la información genética en plantas se almacena en moléculas de ADN de doble hebra. Al efecto señala: “Para llevar a cabo distintas funciones, distintas secciones del ADN de doble hebra, codifican diferentes moléculas que tendrán diversas funciones. Para que se expresen dichas moléculas codificadas (proteínas o enzimas), la información presente en las moléculas de ADN debe ser transcrita a moléculas de ARN mensajero (mRNA) más pequeñas. Dichas moléculas de mRNA permiten a la maquinaria celular traducir la información y generar proteínas o enzimas específicas con funciones determinadas. Si se interfiere alguno de los pasos en la expresión de proteínas, ya sea a nivel de DNA o mRNA, la proteína final no será expresada”.

El perito precisa que la invención se refiere en especial a la técnica de **silenciamiento genético**, utilizando pequeñas moléculas de ARN de interferencia (small-interference RNA, siRNA). Al efecto, señala: “Es conocida la existencia de moléculas siRNA en la naturaleza, específicamente diseñadas para dirigir la acción a ARN mensajero (mRNA) específicas”. De este modo, continua: “Si se diseña una molécula de siRNA interferente contra el mRNA, que permite la producción de una enzima esencial en algunos de los procesos metabólicos de la planta, el efecto sería el control sobre el crecimiento de dicha planta, o su muerte”. (Ver figura)



Con todo, el experto señala que la cláusula principal del nuevo pliego de reivindicaciones, no presenta claridad: “La materia presente en la sección de caracterizado, no corresponde a la definición de un método, si no que se enfoca en especificar cuáles genes serían interesantes de bloquear; y, en definir de manera general un agente de transferencia, razón por la cual dicha reivindicación no es analizada. Por su parte, la reivindicación 2 describe explícitamente en el preámbulo los pasos de un método, sin embargo, de manera similar como ocurre con la reivindicación 1, en la sección de caracterizado se describe al agente de transferencia y los genes que resultaría de interés bloquear, y no un método.

Por estas razones el perito señala que el caracterizado, no corresponde a la definición de un método, si no que se enfoca en especificar cuáles genes serían interesantes de bloquear, y en definir de manera general un agente de transferencia, por lo que la reivindicación 2 no puede ser analizada.

La reivindicación 4, no presenta claridad, debido a que el agente de transferencia es descrito en función de sus efectos, pero no se especifica qué agentes son utilizables, lo que da origen a una infinidad de posibles invenciones, una por cada agente de transferencia existente.

Las reivindicaciones 5 a 9 describen una composición en base a sus elementos, sin embargo, como agente de transferencia se especifica “un surfactante y un lípido catiónico”. Al efecto, señala el perito, existen una infinidad de moléculas que caen en dichas categorías, por lo que se considera que estas reivindicaciones dan origen a una infinidad de invenciones.

La reivindicación 10 que describe un método, omite características del agente de transferencia, por lo que se considera que esta cláusula no es clara. La reivindicación 12, por su parte, describe una composición herbicida, pero describe al agente de transferencia en base a los resultados que se espera obtener, sin especificar las características propias del agente, menos aún señala qué agentes específicos se podrían utilizar en el método.

La reivindicación 13 describe un método para entregar un polinucleótido al interior de una célula vegetal, pero la caracterización entrega datos sobre el surfactante y no sobre el método. Estas cláusulas adolecen de falta de claridad.

La cláusula 14 resulta más amplia que las cláusulas de las cuales depende, pues además del agente de transferencia y los polinucleótidos, indica que "...las plantas también se pulverizan con un herbicida no polinucleótido, o una combinación de uno o más de estos". Por lo tanto, el experto no considera esta cláusula en el análisis.

Similarmente, para el examinador, la reivindicación 15 referida a una composición, y dependiente de las cláusulas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, también resulta más amplia que las reivindicaciones de las cuales depende, pues incluye una molécula herbicida no polinucleótida. Razón por la cual esta cláusula tampoco fue considerada en el informe pericial.

De este modo para el experto, la única cláusula que cumple con requisitos formales básicos para realizar el análisis de novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial, es la cláusula 3, por lo que, en base a dicha cláusula, complementada con la información específica de los agentes de transferencia descritos en la cláusula 15, que se desarrollarán las respuestas a las preguntas que formuló el TDPI.

En relación a las coincidencias de la patente con el estado del arte conocido, el Sr. Sepúlveda señala que D1, describe un método de silenciamiento genético en plantas, utilizando ta-si-RNA (trans-acting small interference RNA). La diferencia con la solicitud de autos, es que D1 no describe el uso directo de moléculas siRNA y su aplicación en forma tópica en conjunto con un agente de transferencia.

El informe señala lo siguiente: "D1 también indica "1.4.2 *Introduction of the chimeric RNA into cells and organism* The chimeric RNA of the invention or its delivery or production agents (e.g., expression constructs or vectors) (hereinafter together the "RNA agent") can be introduced into an organism or a cell (e.g., a plant) in various ways with which the skilled worker is familiar. "To introduce" is to be understood in the broad sense and comprises, for the purposes of the present invention, all those

methods which are suitable for directly or indirectly introducing, into an organism or a cell, compartment, tissue, organ or seed of same, a RNA agent of the invention, or generating it/them therein.”

Por su parte D4, describe un método para degradar RNA virales en una planta, y menciona la aplicación directa de similares moléculas. En el párrafo 9 de D4, también se describe la aplicación directa de dsRNA para controles de virus en plantas. Por su parte, el párrafo 41 describe la aplicación directa de las moléculas a las hojas de la planta a tratar, utilizando abrasión como método de transferencia.

En este contexto, la diferencia de la solicitud con respecto a los documentos D1 y D4, es que éstos describen de manera general distintos métodos de introducir moléculas de ácidos nucleicos al interior de distintos tipos de células, y en particular también mencionan el caso específico de células de plantas, mientras que la solicitud es específica al indicar “agentes de transferencia”, descritos en la cláusula 15.

Según indica el perito, la característica especial correspondería a la utilización de agentes de transferencia específicos, que no han sido divulgados explícitamente en D1 y D4. Sin embargo, sucede que D1 describe los métodos de transferencia como: “todos los métodos que sean apropiados para introducir directa o indirectamente, a un organismo o célula, o compartimento, tejido, órgano, o semilla del mismo”. Por tanto, un experto en el arte, en conocimiento de técnicas de transferencia, podría considerar la frase anterior como una sugerencia de métodos de transferencia de ácidos nucleicos; que, combinados a las enseñanzas generales de las moléculas siRNA descritas en D1, permitirían deducir la invención, basándose tan solo en la divulgación del documento D1 y el conocimiento previo.

Respecto a la consulta sobre si D4 utiliza el método descrito en la solicitud de patentes y hace referencia al surfactante que se utiliza en autos, el perito indica que D4 no utiliza el surfactante descrito en la solicitud de autos. Sin embargo, D1 en el ejemplo 1 utiliza específicamente Silwet-77, que es uno de los surfactantes mencionados en la solicitud de autos. De este modo, la conclusión en orden a que un experto en el arte podría deducir la presente invención basándose tan solo en la divulgación del documento D1 y el conocimiento de un experto en el arte, toma más relevancia, al estar mencionado en D1 uno de los agentes de transferencia mencionados en la cláusula 15.

Además, indica: *“Cabe destacar que el ejemplo 10 de la solicitud describe un método de transferencia de siRNA dirigido a una enzima específica: fitoeno*

desaturasa (fojas 190-191). En este ejemplo se describe el método en 2 etapas, donde en una primera etapa se acondicionan las hojas de la planta a tratar con un agente, y posteriormente se aplica una solución con los siRNA de interferencia específicos contra fitoeno desaturasa. Por tanto, el método descrito no coincide con el sustento técnico, en que el agente de transferencia se aplica primero, y posteriormente, luego del acondicionamiento, se aplica una solución con los ácidos nucleicos (siRNA) deseados. Las reivindicaciones describen la aplicación de una solución o composición única, y pasan por alto la descripción de que el método se puede llevar a cabo en 2 etapas, una primera de acondicionamiento de las hojas, y una segunda en que se aplican directamente las soluciones con siRNA”.

Respecto de la consulta sobre el agente de transferencia y el método de permeabilización del tejido que están siendo reivindicados y cuál es su incidencia en la invención, el experto señala que la cláusula 3 es la única que cumple con los requisitos de claridad mínimos para realizar los análisis de fondo. Esta cláusula, señala, no reivindica un método, sino que se enfoca en una composición. A su vez, esta reivindicación se contradice con el ejemplo 10 de la solicitud, donde se especifica explícitamente que el método considera 2 etapas, una primera de acondicionamiento de las hojas de la planta con el agente de transferencia, y una segunda, donde se aplica los ácidos nucleicos interferentes. En ninguna de las versiones del pliego de reivindicaciones presentadas se ve reflejado este método en 2 etapas, donde el acondicionamiento de la planta con el agente de transferencia se realiza previamente a la aplicación de las moléculas de ácidos nucleicos dirigidas a realizar la interferencia de los genes específicos. Señala, además, que, si se consideraran las reivindicaciones con problemas de claridad, los métodos en ellas descritos tampoco se correlacionan con lo señalado en el ejemplo 10, donde la etapa de acondicionamiento de las hojas se realiza de manera previa a la aplicación de las moléculas de ácidos nucleicos.

Al concluir su informe el perito marca que la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo, debido a que D1 describe métodos de silenciamiento genético, donde se usa al menos uno de los agentes de transferencia reivindicados. (Silwet-77). La diferencia con respecto a D1 es que en este documento no se especifica la transferencia directa de moléculas de ácidos nucleicos interferentes, con todo, esta modificación puede ser abordada con el conocimiento de un experto en el arte, por lo que, en opinión del perito, el documento D1 combinado con el conocimiento de un experto, resultaría en la invención descrita por el solicitante.

El informe concluye indicando: 1.- La única cláusula que cumple los requisitos de claridad que permitan realizar una evaluación de nivel inventivo es la cláusula 3,

está dirigida a una composición herbicida, y no a un método. 2.- El método descrito en el ejemplo 10 cuenta con 2 etapas; la primera de acondicionamiento de la planta aplicándole el agente de transferencia, y la segunda, posterior a la primera, donde se aplican los ácidos nucleicos de interferencia (siRNA). Este método no es coherente con una composición que contiene ambos elementos, el agente de transferencia y los siRNA, pues no es posible realizar con dicha composición una primera etapa de acondicionamiento de la planta, y posteriormente aplicar los ácidos nucleicos interferentes. 3.- A la luz del contenido de la memoria descriptiva, enfocada a describir un método, de los documentos del arte previo citados durante la tramitación, se considera que el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado, no cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que D1 anticipa el uso de agentes de transferencia (Silwet-77), y de transferencia de moléculas de ácidos nucleicos interferentes, y sugiere además el control de plantas resistentes a herbicidas.

Luego de recepcionar este informe y ponerlo en conocimiento de la parte, por sentencia de fecha dos de febrero del año dos mil dieciocho, el Tribunal de Propiedad Industrial resuelve confirmar el fallo apelado, y rechazar la solicitud de patente. Para ello el sentenciador de la instancia inicia su exposición indicando que: “El centro de la discrepancia del recurrente con la resolución de la instancia, radica en la aplicación del artículo 35 de la Ley 19.039, en cuanto estima que su invención posee nivel inventivo, a diferencia de la sentencia que declaró carente de este atributo a la solicitud de la patente de autos.

Como se aprecia, continua el sentenciador: “La legislación no define un método para determinar el nivel inventivo, sino que establece parámetros que ilustran al Tribunal y en su caso al perito, para que, conforme a las reglas de la sana crítica, es decir de la lógica y la experiencia, determine, conforme al grado de conocimiento que exista en el respectivo sector de la técnica, si la invención, copulativamente: no resulta obvia y no se deriva de manera evidente del estado de la técnica. En consecuencia, el perito para atribuir nivel inventivo a una invención puede buscarlo en el “Efecto Sorprendente”, a través del método de Problema-Solución, del Salto Técnico y otro. Lo que no puede hacer el perito es emitir un informe infundado, no razonado y ausente de respaldo en la lógica y la experiencia. Ahora bien, cualquiera sea el método utilizado corresponde en definitiva al sentenciador, conforme a las reglas de la sana crítica, llegar al convencimiento de la existencia o ausencia de nivel inventivo en una invención determinada”.

A continuación, el resolutor colegiado señala de manera coincidente con todos los expertos técnicos que han intervenido en la evaluación de la patente, que el

problema técnico que enfrenta la creación, dice relación con el hecho que una planta desarrolle resistencia a los herbicidas. De este modo, la Memoria Descriptiva indica que los mecanismos de resistencia son múltiples, y, por tanto, el problema técnico es enfrentar la existencia de plantas no deseadas que desarrollan resistencia a herbicidas conocidos. La idea es que para el control de plantas que resultan resistentes a herbicidas, se introduzca siRNA al vegetal, para que estas moléculas interfieran específicamente en “moléculas” que han sido identificadas como esenciales en la resistencia, de forma que, ante su ausencia, “la planta pierda la capacidad de resistir el herbicida”.

El juez continúa en su análisis indicando que **con el problema técnico en mente**, si bien se han tenido en cuenta las objeciones del Perito de la instancia sobre la falta de claridad de determinadas reivindicaciones y su advertencia en orden a que sólo puede analizarse la R3, también se ha considerado lo que explica en el sentido que, aun considerando las reivindicaciones con problemas de claridad, se ha podido definir la pretensión de reivindicar determinados métodos, los que ha estado en condiciones de intentar armonizar con el ejemplo 10, explicando que: "Si se consideraran también las reivindicaciones con problemas de claridad, los métodos en ellas descritos tampoco se correlacionan con lo descrito en el ejemplo 10, donde la etapa de acondicionamiento de las hojas se realiza de manera previa a la aplicación de las moléculas de ácidos nucleicos".

A continuación el fallo refiere que para los sentenciadores es determinante a la hora de evaluar el nivel inventivo, observar que D1 describe lo que denominan un **“método de silenciamiento genético en plantas”**, utilizando ta-siRNA, que sólo se diferencia de la solicitud en que D1 no describe el uso directo de moléculas siRNA y su aplicación en forma tópica en conjunto con un agente de transferencia; carencia que se soluciona si se observa que D4 presenta un método para degradar RNA virales en una planta y menciona la aplicación directa de moléculas. Así las cosas, señala: “hace sentido la observación del Perito al decir: "La diferencia de la solicitud de autos con respecto a los documentos D1 y D4, es que D1 y D4 describen de manera general distintos métodos de introducir moléculas de ácidos nucleicos al interior de distintos tipos de células, y en particular también mencionan el caso específico de células de plantas; mientras que la solicitud de autos es específica al indicar “agentes de transferencia”. Cabe destacar que dichos agentes de transferencia son especificados recién en la cláusula 15”.

Para el resolutor, la característica especial de la solicitud en análisis es que utiliza agentes de transferencia específicos, que no han sido divulgados explícitamente en D1 y D4, sin embargo, D1 describe los métodos de transferencia como “todos los

métodos que sean apropiados para introducir directa o indirectamente, a un organismo o célula, o compartimento, tejido, órgano, o semilla del mismo". Por tanto, la consecuencia lógica para experto en el arte, en conocimiento de técnicas de transferencia, podría ser considerar la frase anterior como una "sugerencia de métodos de transferencia de ácidos nucleicos, que combinados a las enseñanzas generales de las moléculas siRNA descritas en D1, es que un experto en el arte podría deducir la presente invención basándose tan solo en la divulgación del documento D1 y el conocimiento de un experto en el arte".

Por otro lado, continua: "... no se ha alegado, ni estos sentenciadores observan otras argumentaciones tendientes a demostrar mejoras cuantitativas o cualitativas del método propuesto por sobre el arte conocido, probanzas que habrían podido derivar el análisis de nivel inventivo en un sentido diverso más orientado a la existencia de sinergia, que vinculado a la solución de un problema concreto, tal como se está haciendo, puesto que frente al problema antes expuestos, se observa anticipación de la solución, por los documentos y en la forma señalada".

Sobre la Reivindicación 3, de composición, señala que: "Se advierte que sólo está utilizando un surfactante conocido, a lo que se agregan las moléculas pequeñas de siRNA también conocidas del arte previo, resultando un conjunto conocido y deducible del arte previo".

A continuación, el sentenciador precisa que en cuanto al argumento del apelante en orden a considerar que la misma invención está concedida en otras jurisdicciones, advierte el juez que existen diferencias entre lo solicitado en nuestro país y las solicitudes extranjeras -supuestamente equivalentes-, de manera que su invocación "no contribuye a aportar elementos en favor del apelante".

Luego de estas consideraciones se resuelve que atendido lo expuesto y teniendo presente, lo preceptuado en los artículos 11, 16, 17 bis B), 31, 32 y 35, de la Ley de Propiedad Industrial y los artículos 186 y siguientes del Código de Procedimiento Civil, procedía confirmar la resolución apelada, quedando rechazada la pretensión del requirente Monsanto Technology, LLC, de patentar en Chile, el método señalado.

En contra de esta resolución no se presentó recurso de casación, quedando en consecuencia la sentencia firme y ejecutoriada.

MAF

24-04-2018

ⁱ *Wikipedia: Los siRNAs son moléculas de ARN doble hebra de 20-21 nucleótidos (nt) perfectamente complementarias, que se originan a partir de un ARN largo de doble hebra (dsRNA, double strand RNA). Los dsRNAs pueden ser de origen endógeno (por ejemplo, los transcritos generados a partir de secuencias de ADN repetidas en tándem), o de origen exógeno (como virus o transgenes). La enzima responsable del procesamiento del dsRNA en moléculas de siRNAs es Dicer, una enzima citoplásmica de la familia ARNasa III, que procesa el dsRNA en fragmentos de ARN doble hebra con extremos 5' fosfato y 2 nucleótidos libres con extremo hidroxilo (-OH) en 3'.*

Los siRNAs suprimen la expresión de los genes diana mediante el corte del ARN mensajero (ARNm) complementario en dos mitades, a través de la interacción de la hebra antisentido del siRNA con el complejo RISC (RNA-induced silencing complex). Las dos mitades del ARNm son posteriormente degradadas por la maquinaria celular, lo que conlleva la supresión de la expresión del gen.

Por otro lado, los siRNAs promueven la modificación del ADN, facilitando el silenciamiento de la cromatina, puesto que favorecen la expansión de los segmentos de heterocromatina, a través del complejo RITS (RNA-induced transcriptional silencing)