

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0005626

Asunto: Solicitud de patente para: UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE
BACTEROIDES THETA IOTAOMICRON

Solicitante: 4D PHARMA RESEARCH LIMITED

Fecha de solicitud: 06 de junio de 2017

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **5515**, notificado por fijación en lista el 7 de mayo de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **18** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En la reivindicación 3 se ha aclarado que la composición farmacéutica es formulada en *“una tableta comprimida, píldoras, tabletas, cápsulas de gel, gotas y cápsulas”*. El soporte para esta modificación se encuentra en la pág. 24 de la descripción presentada.
2. En la reivindicación 5 se ha eliminado la expresión *“aproximadamente”*.
3. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 13 y 18.
4. Se han reenumerado las reivindicaciones y ajustado las dependencias de acuerdo con las modificaciones realizadas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la antigua reivindicación 5, según la cual esta no era clara por comprender la expresión “*aproximadamente*”, se desea poner de presente que dicha expresión ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. En tal sentido, se da por superada esta objeción.

2. El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 8 y 9 carecen de sustento en la descripción por supuestamente no divulgar el uso de una composición que comprendiera un compuesto prebiótico. Con respecto a esta objeción se desea poner de presente que el uso de prebióticos está plenamente soportado en la descripción. Por ejemplo, se desea llamar la atención del Examinador sobre los siguientes fragmentos de la descripción:

“Por lo general, un LBP se combina opcionalmente con al menos un compuesto prebiótico adecuado. Un prebiótico normalmente es un carbohidrato no digerible como un oligosacárido o polisacárido, o un alcohol azúcar, que no se degrade o absorba en el tubo digestivo superior. Los prebióticos conocidos incluyen los productos comerciales como inulina y transgalacto-oligosacáridos.

En un aspecto, el LBP de la presente descripción incluye un prebiótico en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 30% en peso, respecto del peso total de la composición, (por ejemplo, desde 5 hasta 20% en peso). Los carbohidratos pueden seleccionarse del grupo que consiste en: fructo-oligosacáridos (o FOS), fructo-oligosacáridos de cadena corta, inulina, isomalto-oligosacáridos, pectinas, xilo-oligosacáridos (o XOS), quitosan-oligosacáridos (o COS), betaglucanos, goma arábiga modificada y almidones resistentes, polidextrosa, D-tagatosa, fibras de acacia, carob, avenas y fibras cítricas. En un aspecto, los prebióticos son los fructo-oligosacáridos de cadena corta (para simplificar se muestra a continuación como FOSs-c.c); dichos FOSs-c.c son carbohidratos no digeribles, obtenidos generalmente por la conversión del azúcar de remolacha y que incluyen una molécula de sacarosa a la cual se unen tres moléculas de glucosa. [último párr. de la pág. 23 a segundo párr. de la pág. 24]

Así mismo, se desea poner de presente que la materia reclamada en las reivindicaciones corresponde a una generalización razonable de lo divulgado en la descripción y que en el contexto de una solicitud de patente no es necesario ni posible incluir ejemplos de todas las posibles modalidades preferidas cubiertas por la descripción. Teniendo en cuenta los

argumentos presentados, es claro que existe soporte suficiente para reclamar una composición que comprende además prebióticos. En tal sentido, se da por superada esta objeción.

3. El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 10, 12 y 13, según la cual estas no estaban sustentadas en la descripción *por reclamar un complemento nutricional, forraje, producto alimentario, complemento alimenticio o aditivo alimenticio*. Con respecto a esta objeción se desea poner una vez más de presente que, aun cuando no se divulguen ejemplos con cada una de las posibles realizaciones de la invención, el solicitante tiene el derecho a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado. Teniendo en cuenta lo anterior, se da por superada esta objeción.

4. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas reivindicaciones 12 y 13, según la cual estas no eran concisas por reclamar la misma materia, se desea poner de presente que, con el único fin de agilizar el trámite el solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 13. Teniendo en cuenta lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado es conciso y en consecuencia, se debe dar por superada esta objeción.

5. El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 17 y 18 por supuestamente no ser concisas. Respecto a la objeción del Examinador, se desea mencionar una vez más que la antigua reivindicación 18 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Teniendo en consideración la modificación realizada, se da por superada la objeción formulada a este respecto.

III. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador afirmó que la reivindicación 3 no era patentable por supuestamente hacer referencia a un uso de la composición reivindicada. Respecto a esta objeción se desea poner de presente que la reivindicación ha sido modificada a fin de reclamar una composición farmacéutica que es formulada en *una tableta comprimida, píldoras, tabletas, cápsulas de gel, gotas y cápsulas*. Teniendo en cuenta la modificación realizada queda claro que la reivindicación objetada no hace referencia a un uso sino a la posible aplicación de la composición reivindicada y, por tanto, se da por superada esta objeción

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US 2013/0195802 titulado "*Cellular constituents from Bacteroides, compositions thereof, and therapeutic methods employing Bacteroides or cellular constituents thereof*" que se relaciona con la obtención de constituyentes celulares lisados producidos o aislados de una o más bacterias del género *Bacteroides* y su uso en composiciones y métodos para modular una respuesta inflamatoria. Tales métodos incluyen métodos para tratar, retrasar la aparición o reducir los síntomas de uno o más trastornos inflamatorios y comprenden administrar una composición que comprende una o más bacterias naturales o modificadas del género *Bacteroides*, y/o un constituyente celular lisado de, producido por o aislado de una o más bacterias naturales o modificadas del género *Bacteroides* (Abstract).

2. D2 titulado "*Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA*" que se relaciona con divulga el mecanismo antiinflamatorio activado por *Bacteroides thetaiotaomicron*, un anaerobio prevalente del intestino humano; esta bacteria atenúa la expresión de citoquinas pro-inflamatorias promoviendo la exportación nuclear de la subunidad RelA de NF- κ B, a través de la vía dependiente de PPAR- γ . Este mecanismo destaca nuevos blancos celulares y aproximaciones para la intervención terapéutica en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria (Pág. 104, Col. der., líneas 11 a 17).

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador ha considerado que la invención era obvia a la luz de los documentos denominados D1 y D2. Respecto a la consideración del Examinador se desea poner de presente lo siguiente:

1. En primer lugar, es preciso señalar que las enseñanzas de D1 (US 2013/0195802) no son relevantes para evaluar la patentabilidad de la presente invención. Al respecto, debe notarse que en el documento D1 la composición descrita comprende los componentes celulares extraídos y purificados de bacterias del género *Bacteroides*. Adicionalmente, D1 no proporciona ningún dato experimental que demuestre la eficacia

terapéutica, y mucho menos datos que evidencien la reducción de la inflamación, como lo erróneamente lo señala el examinador.

En particular, el ejemplo 1 del documento D1 describe como se cultivan células bacterianas, las cuales son posteriormente lisadas para extraer sus componentes celulares y purificarlos. En dicho ejemplo además describe como, de manera alternativa, después de la estimulación de las bacterias en cultivo, es posible extraer los componentes de interés. Posteriormente, los componentes celulares son liofilizados y formulados dentro de un polvo seco.

Por otra parte, el ejemplo 2 se refiere al uso de los componentes celulares de *B. Thetaiotaomicron* para producir polvo seco que es formulado en capsula.

Es preciso entonces señalar que ninguno de los ejemplos 1 a 4 proporciona datos terapéuticos y ninguno se refiere a composiciones que comprendan la célula bacteriana completa.

De acuerdo con lo anterior, es posible concluir que D1 no es relevante para realizar el examen de patentabilidad de la presente solicitud, la cual esta referida a una composición que comprende una *Bacteroides thetaiotaomicron* completa depositada con el número de acceso 42341 en NCIMB.

Finalmente, y con respecto a la afirmación del Examinador, según la cual *“la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en que la composición reclamada en la solicitud comprende específicamente la cepa de B. thetaiotaomicron depositada con el número de acceso 42341 en NCIMB”*, es preciso una vez mas aclarar que mientras la presente invención emplea la bacteria completa, la composición de D1 utiliza los componentes celulares extraídos y purificados.

2. En segundo lugar, se desea respetuosamente poner de presente que la invención de la presente solicitud es además inventiva a la luz de los documentos D1 y D2.

Como se demostró anteriormente D1 no debería ser considerado como el arte previo más cercano a la presente invención.

Por otra parte, debe notarse que D2 (Kelly *et al.*, 2004) describe las propiedades antiinflamatorias de *B. thetaiotaomicron* y describe los posibles mecanismos antiinflamatorios de la misma. Sin embargo, D2 no evidencia el uso de dicha bacteria en una composición, ni mucho menos hace referencia a la cepa depositada en el número de acceso 42341 en NCIMB.

Ahora bien, respecto a las diferencias entre cepas, se desea respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre los resultados experimentales presentados en la descripción (que se discutirán más adelante). En este caso, los inventores han realizado análisis comparativos de tres diferentes cepas de *B. thetaiotaomicron* y han demostrado de manera sorprendente de la cepa depositada en el número de acceso 42341 en NCIMB, comprendida en la composición reivindicada, tiene un potente efecto antiinflamatorio. Teniendo en cuenta los resultados experimentales presentados, para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro que diferentes cepas de *B. thetaiotaomicron* pueden tener efectos diferentes y que, en particular, la depositada en el número de acceso 42341 en NCIMB (BT2013) es superior respecto al efecto antiinflamatorio.

3. Respecto al efecto sorprendente de la cepa incluida en la presente composición, se desea llamar la atención del examinador sobre lo divulgado en la descripción en donde por ejemplo se establece:

- Se llevo a cabo un análisis de citometría de flujo de las poblaciones de linfocitos en la lámina propia del intestino delgado de ratones con colitis (inducida por DSS). Los resultados, mostrado en las figuras 1 y 2, muestran que el porcentaje de las células Tregs aumentó en los ratones tratados con cepa *B. thetaiotaomicron* BT2013 (6,24% células FoxP3+CD25+, y 6,80% células FR4hiCD25+) en comparación con ratones tratados con E1 (4.22% células FoxP3+CD25+ y 3.39% células FR4hiCD25+). Por tanto, la cepa BT2013 es capaz de incrementar más la población de células T reguladoras inmunosupresoras en relación con los tratamientos con la cepa E1. Adicionalmente, la cepa BT2013 muestra una disminución en el número de células T efectoras inmunoestimuladoras para ratones con y sin co-tratamiento con DSS (7,58% FR4loCD25 + para el tratamiento con DSS y BT2013 versus 12,2% para el tratamiento con solo DSS; 2,83% FR4loCD25 + para el tratamiento con BT2013, contra 5,89% para sin tratamiento (ver figuras 1 y 2). Por lo tanto, es posible concluir que la cepa BT2013 da como resultado la supresión de la respuesta inmune a través de un aumento en las células T reguladoras y una disminución en las células T efectoras.

- De manera similar, se determinó la actividad enzimática de MPO en el íleo y el intestino ciego resuelto (Figura 3 a y 3b). MPO es una enzima proinflamatoria almacenada en los gránulos azurofílicos de los granulocitos neutrofílicos. MPO se utiliza como indicador de la inflamación, específicamente por reclutamiento y acumulación neutrófila. Los bajos niveles de actividad de MPO detectada en las muestras de íleo o ciego de los ratones tratados con *B. thetaiotaomicron*/DSS en comparación con el DSS solo

indican una reducción en la acumulación neutrófila y en consecuencia una reducción de la inflamación. Sin embargo, es preciso además resaltar que además la cepa BT2013 mostró mayor reducción que la cepa E2. Por lo tanto, la cepa BT2013 reduce más la inflamación que la cepa E2.

- Adicionalmente, las figuras 4 y 5 ilustran los análisis histopatológicos de en el colon ascendente de ratones. Los análisis muestran que ratones tratados con la cepa BT2013 tienen los menores valores puntuación promedio tisular histopatológica, lo cual indica que tuvieron menores niveles de patología. En este sentido, se interpreta que la cepa BT2013 es capaz de reducir a disrupción en el colon que las cepas E1 y E2 (ver también tabla 1).

- Finalmente, la figura 6 muestra la expresión de genes proinflamatorios como IL-1 β y IL-6 en el colon ascendente de ratones tratados con cada una de las tres cepas. Al respecto es posible notar que la cepa BT2013 tuvo mayor reducción en la expresión de dichos genes que la cepa E2. La figura 6 además muestra que la expresión de genes antiinflamatorios como IL-10 fue mayor cuando se trato con la cepa BT2013 que con las demás cepas (E1 y E2).

- Así pues, si se tienen en cuenta todos los análisis evidenciados en la descripción, es posible concluir que la cepa BT2013 de hecho si tiene un efecto antiinflamatorio sorprendente, incluso frente a otras cepas de la misma especie de bacterias.

Además, a la luz del arte previo, una persona medianamente versada en la materia no encontraría alguna motivación para usar específicamente la cepa BT2013 en el desarrollo de la composición reivindicada con una expectativa razonable de obtener una composición con alta capacidad antiinflamatoria. Y más aún, cualquier persona con conocimientos en el área no encontraría ninguna motivación en D1 para usar la célula bacteriana completa.

Teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían suficiente para que una persona versada en la materia llegara a la composición farmacéutica reclamada, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-23615-0841-0001-9
LAG\LAG\ID-301773\WPC23615
No. M-2018-301773\LAG