

Señora Jefe

Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Expediente : NC2019/0007116

Referencia : Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
EXOPOLISACÁRIDOS Y SUS USOS

Solicitante : SOFAR S.P.A.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

CAROLINA VERA MATIZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, oportunamente doy respuesta al requerimiento de Oficio No. 309 notificado el día 18 de enero de 2021 por su Despacho, dentro del término previsto en el artículo 45 de la Decisión 486.

I. PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD DE MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD EN CURSO

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio estudiado en el Oficio 9068 estaba compuesto por 12 reivindicaciones, se solicita amablemente al Examinador considerar que el presente capítulo reivindicatorio modificado que está compuesto por **10** reivindicaciones para su estudio en el trámite, las cuales no aumentan el alcance inicialmente reivindicado por la solicitud original.

Las correcciones a las reivindicaciones están completamente sustentadas por la Solicitud original y, en consecuencia, no se extienden más allá de la misma, como se puede observar en el siguiente cuadro:

Reivindicaciones Actuales	Elemento	Sustento en la descripción
Independiente 1	Se refiere a la materia de las reivindicaciones originales 1, 3, 6 y 8. La reivindicación modificada 1 ahora se refiere a un medio o composición que comprende un exopolisacárido que tiene las características de las reivindicaciones 1 y 3. Las reivindicaciones 1 y 4 se han modificado correspondientemente.	p.4 y 5, NC2019/0007116 (p. 4, l. 4, 6 l. 19 – 21, WO/2018/100549)
Nueva reivindicación 2	Se refiere a la materia comprendida por la reivindicación 2 original. Un error de tipografía ha sido corregido de manera que ramnitol ha sido corregido a ramnosa.	NA
Nueva reivindicación 5	Se refiere a la materia comprendida por la reivindicación 6 original, en la que se ha eliminado el término “ <i>preferiblemente</i> ” y “ <i>más preferiblemente</i> ”.	NA
Nueva reivindicación 6	Se refiere a la materia comprendida por la reivindicación 7 original. Además, la característica alternativa “ <i>cualquier secuencia de ácido nucleico que tiene entre el 80 % y el 99% de identidad con la SEQ ID No. 1</i> ” ha sido adicionada	p.6 y 7, NC2019/0007116 (p. 5, l. 24 a 28, WO/2018/100549)
Nueva reivindicación 7	Se refiere a la materia comprendida por la reivindicación 8 original, en la	NA

	cual se ha eliminado el término “preferiblemente”.	
Nueva reivindicación 8	Se refiere a la materia comprendida por la reivindicación 9 original, en donde las características preferidas se han ubicado en las nuevas reivindicaciones 9 y 10.	NA

Adicionalmente, las reivindicaciones 10 a 12, referidas a usos, han sido eliminadas.

II. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Depósito de material biológico (Art. 29 Decisión 486)

Según el Sr Examinador, dado que la solicitud se refiere a un producto relativo a un material biológico, debe adjuntarse el Certificado de Depósito de la cepa *L. paracasei* DG CNCM I-1572.

Con el ánimo de superar esta objeción, se adjunta el Listado de Secuencias de acuerdo con el estándar ST.25.

No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

De acuerdo con el Oficio 309, el objeto de las reivindicaciones 1 a 5, 9 y 10 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refieren a materia parte de un ser vivo tal y como se encuentra en la naturaleza, lo cual se establece claramente de la lectura del capítulo descriptivo, en donde se menciona que:

“(…) Las moléculas de exopolisacáridos se secretan en el medio o caldo. Este medio o caldo se define como medio condicionado, lo que significa que contiene los

metabolitos derivados de las bacterias. El exopolisacárido es uno de los metabolitos. En algunas realizaciones, el exopolisacárido permanece anclado o es parte de la membrana celular y/o la pared celular. Por lo tanto, en algunas realizaciones es posible aislar la membrana o pared de las bacterias en las que dicha membrana o pared comprende el exopolisacárido de la invención (...)" (Pág. 6, Líneas 4-12).

Así mismo, el ejemplo 2, se refiere explícitamente al aislamiento y purificación del exopolisacárido a partir de la cepa Lactobacillus paracasei DG (CNCM I-1572) (Págs. 15-18, Ej. 2). Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el exopolisacárido objeto de las reivindicaciones 1 a 5, 9 y 10 no se considera una invención y, por lo tanto, no es un producto susceptible de patentabilidad."

De acuerdo a las modificaciones previamente descritas, la reivindicación 1 modificada ahora se refiere a un medio o composición, lo cual es materia patentable, y, por lo tanto las reivindicaciones modificadas superan la objeción elevada por ese Despacho.

Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

Según el Oficio 309, el uso de la reivindicación 10 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, ya que, aunque tiene como preámbulo un exopolisacárido, un medio o una composición, cualquiera de las opciones de posibles objetos allí incluidas, se está caracterizando únicamente por su uso, esto mediante la expresión: "(...) para uso como medicamento", y el uso de las reivindicaciones 11 y 12 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que su preámbulo reclama el "Uso del exopolisacárido (...)".

Con el ánimo de superar la objeción por usos, las reivindicaciones 10 a 12 han sido eliminadas.

De la solicitud de patente

Título

La solicitante agradece la amable sugerencia del Sr. Examinador y solicita se incluya el siguiente título: "MEDIOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN EXOPOLISÁCARIDO DERIVADO DE LACTOBACILLUS PARACASEI DG (CNCM I-1572)"

III. SOBRE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

De acuerdo con la acción oficial, las reivindicaciones 6, 7 y 8 no son claras ya que reclaman *“un medio que comprende un exopolisacárido, no obstante, emplean los términos “preferiblemente” o “más preferiblemente” que son opcionales e impiden establecer si las condiciones señaladas son esenciales para la caracterización de dicho producto. Además, se identifica que la referencia a las células de L. Paracasei DG que producen el exopolisacárido o a sus modificaciones genéticas no corresponden a características técnicas del medio porque no corresponden a sus componentes. Se sugiere al solicitante sustituir los términos opcionales y las expresiones”*

En conexión con la citada objeción, se solicita amablemente al Sr. Examinador observe el nuevo capítulo reivindicatorio, en donde las reivindicaciones 6 y 7 han sido modificadas de manera que el término *preferiblemente* ha sido eliminado.

Adicionalmente, atendiendo a los comentarios de ese Despacho, hemos eliminado la mayor cantidad de expresiones poco claras, aunque mantenemos las expresiones imprescindibles para la definición de la invención, que eliminan repeticiones irrelevantes de prosa que serán comprendidas por el versado en la materia en cuanto a la definición de los conjuntos a los cuales hacen referencia.

En vista de que las objeciones formuladas han sido atendidas puntualmente y se han enmendado las faltas a la claridad en el capítulo modificado que adjunto al presente memorial, el nuevo juego de reivindicaciones es ahora claro, conciso y se encuentra enteramente sustentado en la descripción tal como establece el Art. 30 de la Decisión 486 de la CAN.

IV. SOBRE LA DESCRIPCIÓN

Referente a la descripción, menciona el Sr. Examinador lo siguiente:

“La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda

ejecutarla o reproducirla, ya que la solicitud reivindica un medio condicionado o una composición que comprende exopolisacáridos (EPS) que han sido producidos por bacterias genéticamente modificadas con un ácido nucleico SEC ID NO: 1 o cualquiera de sus fragmentos; sin embargo, la solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito para la obtención de bacterias modificadas genéticamente con alguna de las posibles secuencias contempladas, ya que, la SEC ID NO: 1 corresponde al operón génico nativo de la bacteria L. paracasei DG, y dicha bacteria es el único microorganismo productor de EPS empleado en la solicitud. (Pág. 14-30).”

Se ruega al Despacho de la SIC tener en cuenta que la presente invención no pretende proteger un nuevo método para generación de mutantes o modificación de las propiedades genéticas de los microorganismos, por lo que los mecanismos presentes en la solicitud para modificar genéticamente un microorganismo, son los normales o habituales en el estado del arte. Así, la inserción del ácido nucleico de SEQ ID NO: 1, no es materia desconocida para la persona versada en la materia, como si lo es el medio o la composición de la presente invención y sus propiedades ventajosas, como la mayor producción de exopolisacárido. Por lo tanto, nos permitimos diferir de la falta de soporte en la descripción, ya que es claro que cualquier técnico medio versado en la materia podría llevar a cabo la modificación sin hacer uso de mayores habilidades inventivas en este punto. Veamos lo que dice la descripción en este aspecto:

...Las regiones que codifican las proteínas A-P son fundamentales para la síntesis/expresión/secreción del exopolisacárido. La SEC ID NO: 1 comprende secuencias T1 y/o T2 correspondientes a secuencias de transposones. Estas secuencias pueden usarse para mutagénesis insercional. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la SEC ID NO: 1 o fragmentos de esta se introducen, eventualmente usando un vector, en una célula, preferiblemente una bacteria.

Esto permite obtener una célula diseñada, preferiblemente una bacteria o levadura diseñada que comprende la SEC ID NO: 1 o fragmentos de esta. La célula diseñada produce el exopolisacárido de la invención. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un medio que comprende el exopolisacárido de la invención, preferiblemente dicho medio es el medio condicionado en el que han crecido las células que producen dicho exopolisacárido. Estas células son preferiblemente bacterias o levaduras, preferiblemente diseñadas genéticamente. Alternativamente,

las células que producen el exopolisacárido de la invención son la cepa L. paracasei DG,

Adicionalmente, el Sr. Examinador, encontrará que según los ejemplos es posible llegar al objeto reivindicado sin necesidad de realizar mayores esfuerzos intelectuales que los normales para un técnico versado en la materia. Así, según la Guía de Patentes y Modelos de Utilidad SIC (2012), es útil ilustrar al lector en cuanto a que los ejemplos solo son pertinentes para demostrar la generalización de las reivindicaciones, veamos:

2.6.7.3 Objeción de la falta de soporte

“...El examinador debe tener en cuenta todo el contenido de la descripción, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, mediante ejemplos debe verificar si con ellos se puede establecer la generalización de las reivindicaciones, con base en la información suministrada en la descripción, y/o usando los métodos de rutina o análisis; en caso negativo el examinador debe concluir que las reivindicaciones no tienen soporte en la descripción, puede el examinador invitar al solicitante para que explique cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado, de lo contrario el examinador debe invitar al solicitante para que restrinja la reivindicación...”

De acuerdo a lo anterior, la materia reivindicada goza de debido soporte en la descripción y los ejemplos establecen la mejor forma de llevar a cabo la invención para cualquier medio o composición de exopolisacárido obtenido a partir de una cepa de *L. paracasei* DG o una cepa mutante de la misma, en especial con bacterias modificadas genéticamente que comprenden el ácido nucleico de SEQ ID NO: 1, ya que para la mutagenesis lo fundamental es conocer la secuencia a introducir, teniendo en cuenta que los mecanismos de mutación son habituales en la técnica.

V. **SOBRE EL LISTADO DE SECUENCIAS**

De acuerdo con lo solicitado por el Oficio 309, nos permitimos adjuntar al presente memorial, el listado de secuencias de acuerdo con el estándar WIPO ST. 25, por lo que dicha objeción debería tenerse por superada.

VI. EXAMEN DE PATENTABILIDAD (Art 14 D486)

Sobre la objeción el nivel inventivo de la presente invención de acuerdo con el Art. 18 D.486

El Sr. Examinador objeta la altura inventiva de la presente invención en vista del documento **D1 (Vinogradov E.)** “*Structural studies of the rhamnose-rich cell Wall polysaccharide of Lactobacillus casei BL23*” del 08/Octubre/2016; y el documento **D2 (Zhang Z)** “*Isolated exopolysaccharides from Lactobacillus rhamnosus GG alleviated adipogenesis mediated by TLR2 in mice*” del 27 de octubre de 2016.

De acuerdo con lo estudiado, dicho Oficio menciona que la reivindicación 6 consiste en un medio que comprende el exopolisacárido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, preferiblemente dicho medio es el medio condicionado donde han crecido las células que producen dicho exopolisacárido, preferiblemente dichas células son bacterias, más preferiblemente bacterias genéticamente modificadas y/o cepa de *L. paracasei* DG” (Radicado N° NC2019/0007116 del 02 de julio de 2019).

Menciona el Oficio 309 que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un extracto en solución acuosa y butanol de *L. casei* BL23 que comprende: (Pág. 157, Col. Izq., líneas 25-28) una estructura ramificada heterogénea con una configuración de monosacáridos que comprende L-Rha, D-Glc, D-GlcNAc y D-GalNAc (Pág. 157, Col. Izq., líneas 33-36) en donde la variante 3 comprende 4 unidades de ramnosa (Rha), una unidad de N-acetilgalactosamina (GalNAc), una unidad de N-acetilglucosamina (GlcNAc) y dos unidades de glucosa (Glc) (Pág. 159, Col. Izq. Fig. 3).

Adicionalmente menciona que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el extracto divulgado en el documento D1 consiste en que el medio de la solicitud comprende un exopolisacárido que contiene una unidad de monosacárido Galactosa.

Por su parte, el Oficio 309 menciona que el documento D2 *divulga monoscáridos de rahmnosa, N-acetil-D-glucosamina y galactodsa (Pagina 2, líneas 38-43), enseñando la evaluación de los efectos de dicho exopolisacárido (EPS) sobre la adipogénesis mediante el tratamiento de células 3T3-L1 durante su periodo de diferenciación...*

Tomando en cuenta el análisis de patentabilidad realizado, el capítulo reivindicatorio modificado ahora incluye en todas sus reivindicaciones las limitaciones de la modalidad presentada en la reivindicación 3 evaluada mencionando lo siguiente:

“Un medio o composición que comprende un exopolisacárido que comprende al menos una repetitiva formada por ramnosa, galactosa y N-acetilgalactosamina en una proporción respectivamente de 4:1:1, donde la ramnosa tiene configuración L, la galactosa tiene configuración D y la N-acetilgalactosamina tiene configuración D.”

En este sentido, la solicitud no se encuentra anticipada por dichos documentos ya que la diferencia consiste en que D1 divulga: un extracto en butanol acuoso de *L. Casei* BL23, que fue subsecuentemente extraído con TCA y HCl diluido caliente para lograr preparaciones de polisacárido que contienen ramnosa (Rha), glucosa (Glc), N-glucosamina (GlcN) y N-galactosamina (GalN) en una relación molar aproximada **de 2.6:1.5:1:1**. (ver párrafo 2.1)

La configuración absoluta de los monosacáridos fue determinado por análisis GC/MS de derivados acetil 2-octil glicosido, el cual indicó la presencia de L-ramnosa (L-Rha), D-glucosa (D-Glc), D-N-acetilglucosamina (D-GlcNAc) y D-N-acetilgalactosamina (GalNAc). La variante 3 (Fig. 3) revelada en el documento D1 representa **solo la unidad terminal** de la cadena polimérica, y muestra un monosacárido que comprende 4 unidades de ramnosa, una unidad N-acetilgalactosamina, una unidad N-acetilglucosamina y 2 unidades de glucosa.

Por lo tanto, la reivindicación 1 es tanto novedosa como inventiva en vista del documento D1 debido a la presencia del exopolisacárido que comprende galactosa, y debido a la presencia de L-ramnosa, D-galactosa y D-N-acetilgalactosamina en una proporción 4:1:1 respectivamente.

Por su parte, el **documento D2** enseña (ver abstract) una evaluación de la factibilidad de componentes probióticos en la mejora del metabolismo de lípidos animales. Extractos de 12 cepas de *Lactobacillus* causaron una reducción de acumulación de triacilglicerol (TAG)

pero con inducción de inflamación severa en 3T3-L1 adipocitos. Los exopolisacáridos (EPS) de **LGG** (*Lactobacillus rhamnosus* GG) significativamente redujeron la acumulación TAG sin ninguna inflamación. De acuerdo a la página 2, "*Isolation, purification and characterization of the EPS from LGG*", el EPS estaba compuesto de ramnosa, N-acetil-D-glucosamina and galactosa sin especificar su proporción.

La reivindicación 1 modificada es consecuentemente nueva **en** vista del documento D2 debido a la presencia de un exopolisacárido que comprende N-acetilgalactosamina, y debido a la presencia de **L**-ramnosa, **D**-galactosa y D-N-acetilgalactosamina en una proporción de 4:1:1 respectivamente.

Por lo tanto, La reivindicación 1 modificada es novedosa e inventiva a la luz de los documentos D1 y D2

Ahora bien, el lector observará que las características incluidas por la invención comprenden un efecto técnico no demostrado por los documentos D1 o D2, veamos:

El efecto técnico consiste en la efectividad de un grupo de exopolisacáridos, que tiene un número limitado de miembros y donde el DG-EPS que tiene la Fórmula (I) (el exopolisacárido obtenido de la cepa bacteriana *L. paracasei* DG® CNCM I-1572) es representativo, para estimular la respuesta del sistema inmunológico en un sujeto al que se le administra.

Las pruebas de la eficacia de los exopolisacáridos de la reivindicación 1 modificada se describen en la parte experimental de la descripción original de la presente solicitud en las páginas 26-29. En particular:

"Los resultados muestran que el DG-EPS purificado puede estimular la expresión de todos los genes en estudio de una manera dependiente de la concentración, con la excepción de COX-2 (Fig. 7). En particular, las quimiocinas IL-8 y CCL20 fueron inducidas aproximadamente 70 veces por 10 µg ml⁻¹ de DG-EPS, mientras que las citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-6 26 y 39 veces, respectivamente " (p. 28, l. 33 - p. 29, l.4 de la presente solicitud) y,

"DG-EPS muestra propiedades inmunoestimulantes en células THP-1 monocíticas de leucemia humana al mejorar la expresión génica de las citocinas proinflamatorias

TNF- α y IL-6 y, en particular, las quimiocinas IL-8 y CCL20" (pág. 29, l. 29-32 de la presente solicitud).

Con base en los resultados experimentales mencionados anteriormente, el efecto técnico de la diferencia técnica es la provisión de un grupo de exopolisacáridos eficaz para estimular la respuesta del sistema inmunológico de un sujeto, lo cual se resuelve según la propuesta de la reivindicación 1 de la presente invención.

Así las cosas, la invención no solo es novedosa y comprende un efecto técnico que supera los conocimientos adquiridos hasta el momento de la solicitud, sino que partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 una persona medianamente versada en la materia en el momento de la solicitud, no habría podido derivar de forma obvia lo reivindicado, por lo que la solicitud cuenta además con nivel inventivo.

Por lo tanto, me permito solicitar al Despacho de la SIC el estudio del capítulo reivindicatorio modificado adjunto en respuesta al Requerimiento 309 del 15 de enero de 2021 y con fundamento en el Art. 14 de la D. 486 conceda el privilegio de patente solicitado.

VII. CONCLUSIÓN

Considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente que su Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente de invención.

Cordialmente,

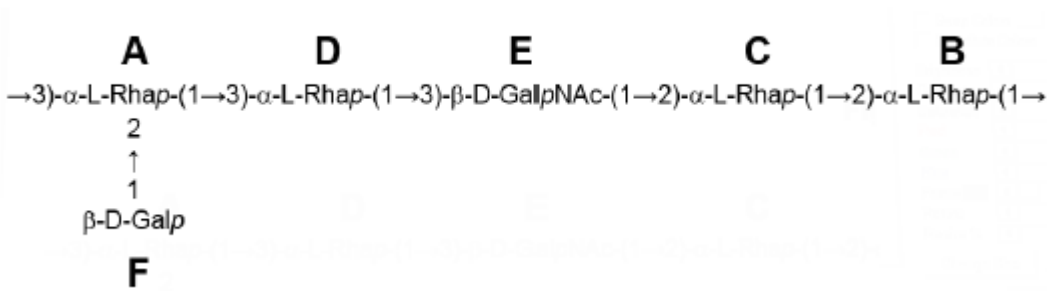


CAROLINA VERA MATIZ
C.C. No. 52.225.999
T.P. 91835

Anexo: Capítulo reivindicatorio modificado

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

- 1. Un medio o composición que comprende un exopolisacárido que comprende al menos una repetitiva formada por ramnosa, galactosa y N-acetilgalactosamina en una proporción respectivamente de 4:1:1, donde la ramnosa tiene configuración L, la galactosa tiene configuración D y la N-acetilgalactosamina tiene configuración D.
- 2. El medio o composición según la reivindicación 1, en donde la ramnosa es 1,2,3,4,5-penta-O-acetil-L-ramnitol; y/o la galactosa es 1,2,3,4,5,6-hexa-O-acetil-D-galactitol; y/o la N-acetilgalactosamina es 2-acetamido-1,3,4,5,6-penta-O-acetil-2-deoxi-D-galactitol.
- 3. El medio o composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la unidad de repetición tiene la Fórmula I:



(Fórmula I)

- 4. El medio o composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, obtenido de la cepa *L. paracasei* DG o de una cepa mutante de la misma.
- 5. El medio según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho medio es un medio condicionado en donde se han cultivado las células que producen dicho exopolisacárido, y en donde dichas células son bacterias, bacterias modificadas genéticamente y/o cepa de *L-paracasei* DG.
- 6. El medio según la reivindicación 5, en donde dichas células son bacterias, y dichas bacterias son:
 - una cepa bacteriana *Lactobacillus paracasei* DG® CNCM I-1572; o
 - bacterias modificadas genéticamente que comprenden el ácido nucleico SEQ ID NO: 1 o cualquier fragmento del mismo o cualquier secuencia de ácido nucleico que tenga del 80% al 99% de identidad con SEQ ID NO: 1, en donde dicho ácido nucleico SEQ ID NO: 1 o cualquier fragmento del mismo o cualquier secuencia de ácido nucleico que tenga

del 80% al 99% de identidad codifica las proteínas involucradas en la síntesis/expresión de dicho exopolisacárido.

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende excipientes adicionales.
8. El medio según la reivindicación 5 o 6 o la composición según la reivindicación 7 en combinación con cualquier probiótico.
9. El medio o composición según la reivindicación 8, en combinación con cualquier bacteria perteneciente al género *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*.
10. El medio o composición según la reivindicación 9, en combinación con la cepa *Lactobacillus paracasei* DG