

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Señores
EVELO BIOSCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE CÁNCER UTILIZANDO BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS SSP. LACTIS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/040841
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de julio de 2018.
PRIORIDAD: US 62/528.669 5 de Julio de 2017

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de métodos y composiciones para el tratamiento de cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición bacteriana que comprende *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis*.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 90, 99, 109 a 112 no es patentable, toda vez que, reclama un método de tratamiento humano en el cual se suministra *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* en un paciente con cáncer.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 99 y 109 a 112 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso de la composición en tratamiento por administración en un paciente con cáncer.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE LA BACTERIA *BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS* SSP. *LACTIS* cepa ATCC PTA-125097".

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 91 a 94 no son claras porque mencionan "*Una composición bacteriana que comprende Bifidobacterium animalis ssp. lactis*" pero no menciona cual es la cepa de la bacteria. Se sugiere incluir el número de depósito de la cepa de la composición, que es ATCC PTA-125097.

En las reivindicaciones 95, 96, 100, 101, 103 – 105, 115, 116 y 118 a 133 el término: "*al menos*", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminarlo.

Las reivindicaciones 95, 96, 115 y 116 no son claras porque mencionan "donde *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* es una cepa que comprende al menos un" "99,9%" o "99%" "de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097), embargo, si se esra reclamando la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* el porcentaje de identidad debería ser del 100%, a menos que la composición comprenda otras cepas de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, dado que, las variaciones en nucleótidos de los genes evidencian que no son la misma cepa y no sería posible



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

extrapolar los efectos a cualquier cepa. En ese caso se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 97 no es clara porque menciona “es la la cepa A” cuando debería ser “es la cepa A”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas. Adicionalmente, cepa A es una designación arbitraria por lo que se sugiere usar el número de registro ATCC, ATCC PTA-125097, para designar la cepa.

La reivindicación 98 no es clara porque menciona “una cantidad eficaz de la cepa A” la cual es una expresión subjetiva y en vez de ella debería indicarse la cantidad de bacteria en unidades formadoras de colonia que contiene la composición como se indica en el capítulo descriptivo. Así las cosas, es necesario incluir dichas características técnicas.

La reivindicación 103 no es clara porque es dependiente de ella misma “La composición bacteriana de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 103”, por lo cual se sugiere eliminar dicha dependencia y realizar las aclaraciones respectivas. Así mismo, menciona “1 x 10 unidades formadoras de colonias (UFC)” pero no menciona el exponencial correspondiente, al menos que lo que se quiere reclamar es que la composición tiene 10 UFC lo cual no corresponde con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Se sugiere realizar las respectivas correcciones.

La reivindicación 113 no es clara porque menciona “La composición bacteriana de una cualquiera de las almejas 91 a 112” cuando debería ser “La composición bacteriana de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 112”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 114 a 117 no son claras porque reclaman un biorreactor por lo que comprende, que en este caso es la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* la cual no es una característica técnica del biorreactor.

Las reivindicaciones 118 a 133 no son claras porque hacen referencia a la tabla 6 de la descripción, según la expresión “en la Tabla 6”. Se sugiere eliminar la referencia a la tabla 6 de la descripción e incluir las características esenciales de los genes mencionados.

La reivindicación 118 no es clara porque menciona “tiene un gen que comprende un cambio en la base de nucleótidos” pero no menciona cual es el gen, su SEQ ID NO:, ni los nucleótidos que presentan el cambio. Así mismo, menciona “cambio de base de nucleótido” cuando debería ser “cambio de nucleótido”. Se sugiere mencionar cual es el gen que presenta el cambio en los nucleótidos, las SEQ ID NO:, y el cambio que se presenta y realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 119 no son claras porque mencionan “genes que comprenden un cambio de base de nucleótidos” pero no mencionan cuales son los genes, los SEQ ID NO:, ni los nucleótidos que presentan el cambio. Así mismo, menciona “cambio de base de nucleótido” cuando debería ser “cambio de nucleótido”. Se sugiere mencionar cuales son los genes que presentan el cambio en los nucleótidos, las SEQ ID NO: respectivas, y el cambio que se presenta en los nucleótidos, así como su posición y realizar las correcciones respectivas.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama en diferentes reivindicaciones independientes la misma categoría inventiva de producto, se recomienda que por



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

categoría inventiva haya una sola reivindicación independiente y si las otras son verdaderas modalidades que sean dependientes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

El encabezado de la tabla 1 menciona “Secuencia de nucleótido de cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*” cuando debería ser, “secuencia de nucleótidos del genoma de la cepa A (ATCC PTA-125097)”.

En el capítulo descriptivo se menciona “*B. animalis ssp. Lactis*” cuando debería ser “*B. animalis ssp. lactis*”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

En la página 1862 se menciona “*Cuando se compara con cepas no homólogas altamente homólogas, la cepa A contiene polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y/o eventos de inserción/delección en los siguientes genes enumerados en las tablas 6 y 7*”, por lo cual no es claro si se comparan con cepas no homologas o con cepas altamente homologas. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La tabla 6 menciona el término “Supuesta” el cual no es adecuado, debería usarse “hipotética” si es una proteína predicha en el genoma de la bacteria como hipotética. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

En las tablas 6 y 7 se menciona cambio de base en la cepa A pero no se nombra cual es el nucleótido inicial en la secuencia del genoma de acuerdo con la búsqueda de los SNP, de igual manera con el cambio de aminoácido. Así mismo, se sugiere cambiar la expresión “*cambio de la base en la cepa A*” por “*nucleótido cambiado en el genoma de la cepa A*”.

El capítulo descriptivo no es claro porque menciona “*es una cepa que comprende al menos 99 % de identidad de secuencia, al menos 99,6 % de identidad de secuencia, al menos 99,6 % de identidad de secuencia, al menos 99,7 % de identidad de secuencia, al menos 99,8 % de identidad de secuencia, al menos 99,9 % de identidad de secuencia. la secuencia de nucleótidos de la cepa A de Bifidobacterium animalis ssp.lactis*”, sin embargo, si la composición comprende la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp.lactis* el porcentaje de identidad debería ser del 100%, a menos que la composición comprenda otras cepas de la especie *Bifidobacterium animalis ssp.lactis*, dado que, las variaciones en nucleótidos de los genes evidencian que no son la misma cepa y no sería posible



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

extrapolar los efectos a cualquier cepa. En ese caso se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente y que deben contener números de referencia para designar cada una de las piezas o elementos mecánicos o eléctricos, en cortes o vistas de manera que se muestren todos los detalles de la invención.

La figura que presenta como título Volumen tumoral individual CT-26 no menciona que número de figura es, además, no son claros los valores de los ejes, dado que, la imagen está pixelada y no presenta las convenciones de cada una de las líneas.

Las figuras 9A y 9B tienen una letra no legible, por tanto, no se pueden distinguir los valores y títulos de los ejes X y Y. Los colores de las barras son similares por lo cual no es fácil distinguir cada una de las series en la figura y las leyendas de las series tienen letra no legible.

5.5. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesarios presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido, sin ampliar la divulgación inicial.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de julio de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20160354418	“Use of compositions comprising <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> LMG P-28149”	8 de diciembre de 2016
D2	US8597638B2	“Zinc-enriched biomass, method for the preparation thereof and pro-biotic,	3 de diciembre de 2013

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

		cosmetic, dietary and nutraceutic products comprising the same”	
D3	Le Leu, R. K., et al. <i>Carcinogenesis</i>	“Synbiotic intervention of <i>Bifidobacterium lactis</i> and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats”	Febrero de 2010
D4	Milani, C., et al. <i>Applied and environmental microbiology</i>	“Comparative genomics of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> reveals a strict monophyletic bifidobacterial taxon”	Julio de 2013

D1¹ divulga una composición que comprende la bacteria *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* LMG P-28149 (Reivs. 1, 4 a 11).

D2² divulga una composición que comprende una biomasa enriquecida en zinc que comprende microorganismos vivos o posteriormente muertos, seleccionados del grupo formado por *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* y combinaciones de los mismos, un método para la fabricación de dicha biomasa enriquecida en zinc, así como preparados alimenticios, productos nutracéuticos, alimentos funcionales, productos cosméticos y cosmeceúticos y complementos alimenticios, que comprenden dicha biomasa (Abstract).

D3³ divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1 x 10¹¹ UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Esta composición tiene actividad antitumoral mostrada en disminución de la incidencia y multiplicación de neoplasma colónico en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

D4⁴ divulga un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis* subsp. *lactis*, con genoma completo reportado lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract). Además, donde se identificaron 47 SNPs, y delecciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis* subsp. *lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/86/e0/2d/3983132f5d5da5/US20160354418A1.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/8e/2d/06/1221ca69c62b70/US8597638.pdf>
³Le Leu, R. K., et al. (2010). Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis*, 31(2), 246–251. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696163/>
⁴Milani, C., et al. (2013). Comparative genomics of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* reveals a strict monophyletic bifidobacterial taxon. *Applied and environmental microbiology*, 79(14), 4304–4315. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697524/>

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 91 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “Una composición bacteriana que comprende *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*:Z (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición bacteriana que comprende <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i>	Una composición bacteriana que comprende <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (Reivs. 1, 4 a 11).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 91 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que la composición que comprende la bacteria *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* LMG P-28149 la cual puede estar encapsulada o llevar un carrier de encapsulación y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables (Reivs. 1, 4 a 11). Además, la bacteria en la composición puede ir en una concentración de 10⁸ a 10¹³ CFU por gramo de composición (Párrs. [0044], [0059] y [0127])

Las reivindicaciones dependientes 92, 100 a 108 y 113 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 93 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “Una composición bacteriana que comprende una biomasa farmacéuticamente activa (PhABs) derivada de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición bacteriana que comprende una biomasa farmacéuticamente activa (PhABs) derivada de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> .	Una composición bacteriana que comprende la biomasa farmacéuticamente activa de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (Reivs. 1, 4 a 11).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 93 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que la composición que comprende la bacteria *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* LMG P-28149 la cual puede estar encapsulada o llevar un carrier de encapsulación y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables (Reivs. 1, 4 a 11). Además, la bacteria en la composición puede ir en una concentración de 10⁸ a 10¹³ CFU por gramo de composición (Párrs. [0044], [0059] y [0127]).

Las reivindicaciones dependientes 100 a 108 y 113 a tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 94 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “Una composición bacteriana que comprende una biomasa farmacéuticamente activa (PhABs) aislada de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición bacteriana que comprende una biomasa farmacéuticamente activa (PhABs) aislada de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> .	Una composición bacteriana que comprende la biomasa farmacéuticamente activa de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (Reivs, 1, 4 a 11).

Adicionalmente, D1 menciona que la composición que comprende la bacteria *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* LMG P-28149 la cual puede estar encapsulada o llevar un carrier de encapsulación y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables (Reivs. 1, 4 a 11). Además, la bacteria en la composición puede ir en una concentración de 10⁸ a 10¹³ CFU por gramo de composición (Párrs. [0044], [0059] y [0127]).

Las reivindicaciones dependientes 100 a 108 y 113 a tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 114 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “Un biorreactor que comprende *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un biorreactor	Un biorreactor (Ejemplo 10).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 114 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que el biorreactor es inoculado con *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* al 10% v/v en relación con el medio de cultivo MRS que contiene 0,05% y 10mM de sulfato de zinc y posteriormente se incubo a 37°C, pH constante de 6,2 el cual es mantenido por la adición de NaOH 0,1 M y una agitación de 150 rpm, posteriormente, se obtuvo una biomasa de 3,6X10E+09 UFC/mL de la bacteria (Ejemplo 10).

Las reivindicaciones dependientes 115 a 117 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 95 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “La composición bacteriana de una

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

cualquiera de las reivindicaciones 91 a 94, donde *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* es una cepa que comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097). (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una composición bacteriana que comprende:	Una composición bacteriana que comprende: (Tabla 1)	No menciona
<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> .	<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (Abstract, Tabla 1).	Cepas de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i>
donde <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> es una cepa que comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (número de depósito ATCC PTA-125097).	No menciona.	Donde las cepas de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> son cepas que comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (número de depósito ATCC PTA-125097) (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> genomes, Tabla 1)

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 95, ya que divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1 x 10¹¹ UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Esta composición tiene actividad antitumoral mostrada en disminución de la incidencia y multiplicación de neoplasma colónico en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 95 y la composición divulgada en D3, consiste en que la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097).

No hay evidencia de que el incluir específicamente la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud la cual comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* con actividad antitumoral ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2). Adicionalmente, no es posible extrapolar los efectos a cualquier cepa con dicho porcentaje de identidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de D3 para proporcionar una composición alternativa?

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Sin embargo, cepas de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tienen al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097). ya están divulgadas en D4 que se refiere a un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis* subsp. *lactis*, con genoma completo reportado, lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract). Además, donde se identificaron 47 SNPs, y deleciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis* subsp. *lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6). Estos SNPs están asociados a diferentes genes como el caso de *miaA* en la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BI12 y el cual puede ser responsable de la reducción de la resistencia a la tetraciclina en comparación con las de otras cepas *B. animalis* subsp. *Lactis* (Pág. 4313 Conclusions).

Además, las cepas bacterianas de la especie *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* reportadas en D4 tienen al menos un 99 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* ATCC PTA-125097 (alineamiento 1 realizado vía JSpeciesWS para las cepas reportadas en la base de datos del NCBI bajo los números de accesión CP004053, CP001515, NC_017867, NC_017866 y CP001853) (tabla 1).

	WO 2019 010255 A1.fasta	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-04.fasta	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI12.fasta	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-07.fasta	Bifidobacterium animalis subsp. lactis B420.fasta	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12.fasta
WO 2019 010255 A1.fasta	*	99.67	99.68	99.67	99.67	99.69
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-04.fasta	99.77	*	99.76	99.79	99.79	99.77
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI12.fasta	99.81	99.77	*	99.79	99.79	99.84
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-07.fasta	99.71	99.72	99.76	*	99.78	99.77
Bifidobacterium animalis subsp. lactis B420.fasta	99.73	99.76	99.79	99.81	*	99.79
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12.fasta	99.80	99.79	99.82	99.81	99.81	*

Alineamiento 1. Entre la cepa *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* ATCC PTA-125097 de la solicitud y las cepas de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* con accesiones del NCBI CP004053, CP001515, NC_017867, NC_017866 y CP001853 de D4.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* con al menos un 99 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* ATCC PTA-125097 de D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 95. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona que los cambios en la base de nucleótidos puede ser deleciones o inserciones o SNPs pudiéndose presentar dichos cambios para un gen o varios en una misma cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (Tabla 2, Fig. 6). Además, dichos genes que presentan cambios están relacionados con su actividad como su aplicación en salud humana (Pág. 4311, Sección - Evaluation of *B. animalis* subsp. *lactis* intraspecific variable genome regions y Pág. Págs. 4311 a 4313, Sección - The *B. animalis* subsp. *lactis* pan-genome)

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 96 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “La composición bacteriana de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 94, donde *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* es una cepa que comprende al menos un 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (Número de depósito ATCC PTA-125097) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una composición bacteriana que comprende:	Una composición bacteriana que comprende: (Tabla 1)	No menciona
<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> .	<i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (Abstract, Tabla 1).	Cepas de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i>
donde <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> es una cepa que comprende al menos un 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (Número de depósito ATCC PTA-125097)	No menciona.	Donde las cepas de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> son cepas que comprende al menos un 99, 7 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> (número de depósito ATCC PTA-125097) (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> genomes, Tabla 1)

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 96, ya que divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1 x 10¹¹ UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Esta composición tiene actividad antitumoral mostrada en disminución de la incidencia y multiplicación de neoplasma colónico en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 96 y la composición divulgada en D3, consiste en que la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud comprende al menos un 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097).

No hay evidencia de que el incluir específicamente la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud la cual comprende al menos un 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* con actividad antitumoral ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2). Adicionalmente, no es posible extrapolar los efectos a cualquier cepa con dicho porcentaje de identidad.

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de D3 para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, cepas de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tienen al menos un 99,7 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097). ya están divulgadas en D4 que se refiere a un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis* subsp. *lactis*, con genoma completo reportado, lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract). Además, donde se identificaron 47 SNPs, y deleciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis* subsp. *lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6). Estos SNPs están asociados a diferentes genes como el caso de *miaA* en la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BI12 y el cual puede ser responsable de la reducción de la resistencia a la tetraciclina en comparación con las de otras cepas *B. animalis* subsp. *Lactis* (Pág. 4313 Conclusions).

Además, las cepas bacterianas de la especie *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* reportadas en D4 tienen al menos un 99,7 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* ATCC PTA-125097 (alineamiento 1 realizado vía JSpeciesWS para las cepas reportadas en la base de datos del NCBI bajo los números de acceso CP004053, CP001515, NC_017867, NC_017866 y CP001853) (tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* como las sugeridas en D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 96. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona que los cambios en la base de nucleótidos puede ser deleciones o inserciones o SNPs pudiéndose presentar dichos cambios para un gen o varios en una misma cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (Tabla 2, Fig. 6). Además, dichos genes que presentan cambios están relacionados con su actividad como su aplicación en salud humana (Pág. 4311, Sección - Evaluation of *B. animalis* subsp. *lactis* intraspecific variable genome regions y Pág. Págs. 4311 a 4313, Sección - The *B. animalis* subsp. *lactis* pan-genome)

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 97 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “La composición bacteriana de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 94, donde *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* es la la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una composición bacteriana que comprende:	Una composición bacteriana que comprende: (Tabla 1)	No menciona

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> .	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (Abstract, Tabla 1).	Cepas de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i>
donde <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> es la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (número de depósito ATCC PTA-125097).	donde <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> es la cepa LAFTI B94 ® (Pág. 246, Sección – Introduction)	Donde las cepas de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> son cepas que comprende al menos un 99,7 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (número de depósito ATCC PTA-125097) (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> genomes, Tabla 1)

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 97, ya que divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1 x 10¹¹ UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Donde la cepa de donde *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* es la cepa LAFTI B94 ® (Pág. 246, Sección – Introduction) la cual tiene actividad antitumoral en composición y muestra una disminución significativa de la incidencia y multiplicación de neoplasma colónico en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 97 y la composición divulgada en D3, consiste en que la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* es la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097).

No hay evidencia de que el incluir específicamente la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* con actividad antitumoral de cáncer colorrectal ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de D3 para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, cepas de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tienen al menos un 99,7 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa A de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097). ya están divulgadas en D4 que se refiere a un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis* subsp. *lactis*, con genoma completo reportado, lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract). Además, donde se identificaron 47 SNPs, y deleciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis* subsp. *lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6). Estos SNPs están asociados a diferentes genes como el caso de *miaA* en la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BI12 y el cual

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

puede ser responsable de la reducción de la resistencia a la tetraciclina en comparación con las de otras cepas *B. animalis subsp. Lactis* (Pág. 4313 Conclusions).

Además, las cepas bacterianas de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* reportadas en D4 tienen al menos un 99,7 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* ATCC PTA-125097 (alineamiento 1 realizado vía JSpeciesWS para las cepas reportadas en la base de datos del NCBI bajo los números de acceso CP004053, CP001515, NC_017867, NC_017866 y CP001853) (tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* como las sugeridas en D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 97. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, la actividad antitumoral de una composición que comprende la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* LAFTI B94 ® y de otras cepas de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* está ampliamente divulgada en la literatura donde cepas de dicha especie son incluidas en composiciones probióticas que muestran acción anticancerígena tras un consumo regular debido a diferentes mecanismos dentro de los que se incluye la modificación de la composición de microbiota del intestino, cambios en la actividad metabólica de la microbiota, unión y degradación de compuestos cancerígenos presentes en el intestino, producción de compuestos con actividad anticancerígena, inmunomodulación, inhibición de la proliferación celular e inducción de apoptosis de las células cancerígenas, entre otros.⁵

La reivindicación 98 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 97, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 118 (Radicado N° NC2020/0001263 del 4 de febrero de 2020) refiere a: “Una composición bacteriana que comprende: al menos una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una composición bacteriana que comprende:	Una composición bacteriana que comprende: (Tabla 1)	No menciona
al menos una cepa de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> que tiene un gen que comprende	al menos una cepa de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> que tiene un gen que comprende: (Abstract, Tabla 1, Pág. 249, sección Discussion).	una cepa de <i>Bifidobacterium animalis ssp. lactis</i> que tiene un gen que comprende (Todo el documento).
un cambio en la base de nucleótidos como se identifica en la Tabla 6.	No menciona.	un cambio en la base de nucleótidos (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the <i>B. animalis</i>

⁵ Dos Reis, S. A., et al. (2017). Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutrition research* (New York, N.Y.), 37, 1–19. Recuperado desde: <https://www.posnutricao.ufv.br/wp-content/uploads/2018/03/Review-of-the-mechanisms-of-probiotic-actions-in-the-prevention-of-colorectal-cancer..pdf>



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

		subsp. <i>lactis</i> genomes, Tabla 2, Fig. 6)
--	--	--

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 118, ya que divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1 x 10¹¹ UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Esta composición tiene actividad antitumoral mostrada en disminución de la incidencia y multiplicación de neoplasma colónico en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 118 y la composición divulgada en D3, consiste en que la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* de la solicitud tiene un gen que comprende un cambio en la base de nucleótidos.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tiene un gen que comprende un cambio en la base de nucleótidos proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* con actividad antitumoral ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición comprendiendo una cepa *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* conocida en D3 para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, cepas de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tienen genes con cambios en nucleótidos ya está divulgado en D4 que se refiere a un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis* subsp. *lactis*, con genoma completo reportado, lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract). Además, donde se identificaron 47 SNPs, y deleciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis* subsp. *lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6). Estos SNPs están asociados a diferentes genes como el caso de *miaA* en la cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bl12 y el cual puede ser responsable de la reducción de la resistencia a la tetraciclina en comparación con las de otras cepas *B. animalis* subsp. *Lactis* (Pág. 4313 Conclusions).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* que tenga genes con cambios en la base de nucleotidos como lo indica D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 118. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona que los cambios en la base de nucleótidos puede ser deleciones o inserciones o SNPs pudiéndose presentar dichos cambios para un gen o varios en una misma cepa de *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (Tabla 2, Fig. 6). Además, dichos genes que presentan cambios están relacionados con su actividad como su aplicación en salud humana (Pág. 4311, Sección - Evaluation of *B. animalis* subsp. *lactis* intraspecific variable genome regions y Pág. Págs. 4311 a 4313, Sección - The *B. animalis* subsp. *lactis* pan-genome)

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

Las reivindicaciones dependientes 119 a 133 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 118, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20160354418A1	91 a 94, 100 a 108 y 113	Novedad
D2	US8597638B2	114 a 117	Novedad
D3	Le Leu, R. K., et al. <i>Carcinogenesis</i>	95 a 98 y 118 a 133	Nivel inventivo
D4	Milani, C., et al. <i>pplied and environmental microbiology</i>	95, 96 y 118 a 133	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001263		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/040841		5 de julio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
05/07/2017				X					
Solicitante									
EVELO BIOSCIENCES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	99 y 109 a 112	Art. 15	-	Art. 20	1 a 90, 99, 109 a 112	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	91 a 98, 100 a 108, 113 y 118 a 133
Palabras clave utilizadas	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> , pharmaceutical composition, PTA – 125097, cancer, attenuated bacteria, biomass, genome, bacterial composition, probiotic, cancer treatment, SNPs, deletion, insertion, bioreactor, encapsulation
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 35/00, A61K 35/745, A61K 45/06

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	CN104224851A	24/12/2014	-	-	A
	WO2016196605	08/12/2016	-	-	A
PATBASE	JP2011172506A	08/09/2011	-	-	A
	US20150320807A1	12/11/2015	-	-	A
	US20150328266A1	19/11/2015	-	-	A
	WO2014195741A1	11/12/2014	-	-	A
	WO2015012145A1	29/01/2015	-	-	A
	US20160354418A1	08/12/2016	91 a 94, 100 a 108 y 113	Reivs. 1 y 4 a 11, Párrs. [0044], [0059] y [0127]	X
	WO2017028813A1	23/02/2017	-	-	A
	US20090081167A1	26/03/2009	-	-	A
	KR20070024447A	02/03/2007	-	-	A
	NZ552829A	29/08/2008	-	-	A
	US20110027348A1	03/02/2011	-	-	A
	US20150056246A1	26/02/2015	-	-	A
	US20160160207A1	09/06/2016	-	-	A
	US20160354416A1	08/12/2016	-	-	A
	US20160354418A1	08/12/2016	-	-	A

Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

	US20140147379A1	29/05/2014	-	-	A
	US20020090376A1	11/07/2002	-	-	A
	US20030113293A1	19/06/2003	-	-	A
	US20040229338A1	18/11/2004	-	-	A
	US20090220459A1	03/09/2009	-	-	A
	WO2015030290A1	05/03/2015	-	-	A
	KR101387909B1	23/04/2014	-	-	A
	US20070104733A1	10/05/2007	-	-	A
	US20020141977A1	03/10/2002	-	-	A
	US20140127164A1	08/05/2014	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE	Le Leu, R. K., <i>et al.</i>	02/2010	95 a 98 y 118 a 133	Abstract, Págs. 247 y 248, Sección – Results, Tabla 2	Y
	Milani, C., <i>et al.</i>	07/2013	95 a 98 y 118 a 133	Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the B. animalis subsp. lactis genomes, Tabla 2, Fig. 6	Y
	Le Leu, R. K., <i>et al.</i>	05/2005	-	-	A
	Femia, A. P., <i>et al.</i>	02/2002	-	-	A
	Roller, M., <i>et al</i>	09/03/2004	-	-	A
	Roller, M., <i>et al</i>	09/03/2007	-	-	A
	Picard, C., <i>et al.</i>	15/09/2005	-	-	A
	Margolles, A., & Sánchez, B.	05/2012	-	-	A
	de Moreno de LeBlanc, A., <i>et al.</i>	04/05/2015	-	-	A
	Loquasto, J. R., <i>et al.</i>	11/2013	-	-	A
	Stahl, B., & Barrangou, R.	08/2012	-	-	A
	Aoki, R., <i>et al</i>	11/2016	-	-	A
	Pedroso, D. L., <i>et al.</i>	15/01/2014	-	-	A
	Dos Reis, S. A., <i>et al</i>	01/2017	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE/ SCIENCE DIRECT	Del Carmen, S., <i>et al.</i>	01/2017	-	-	A
	Perez-Chanona, E., & Trinchieri, G.	04/2016	-	-	A
GOOGLE	Loquasto, J. R.	2013	-	-	A
	Lisova, I., <i>et al.</i>	01/2013	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED/ EPO	Sivan, A., <i>et al.</i>	27/11/2015	-	-	A
	Vétizou, M., <i>et al.</i>	27/11/2015	-	-	A
GOOGLE PATENTS	CN1342196A	27/03/2002	-	-	A
	US20150164964A1	18/06/2015	-	-	A
	CA2987129A1	08/12/2016	-	-	A
	WO2014146202A1	25/09/2014	-	-	A
	CN102946891A	27/02/2013	-	-	A
	US8597638B2	03/12/2013	114 a 117	Abstract y ejemplo 10	X
	US20020054865A1	09/05/2002	-	-	A



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

	EP3033091A1	22/06/2016	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Le Leu, R. K., et al. (2010). Synbiotic intervention of <i>Bifidobacterium lactis</i> and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. <i>Carcinogenesis</i> , 31(2), 246–251.				
	Milani, C., et al. (2013). Comparative genomics of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> reveals a strict monophyletic bifidobacterial taxon. <i>Applied and environmental microbiology</i> , 79(14), 4304–4315.				
	Le Leu, R. K., et al. (2005). A synbiotic combination of resistant starch and <i>Bifidobacterium lactis</i> facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. <i>The Journal of nutrition</i> , 135(5), 996–1001.				
	Femia, A. P., et al. (2002). Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i> on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. <i>Carcinogenesis</i> , 23(11), 1953–1960.				
	Roller, M., et al. (2004). Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated by oligofructose-enriched inulin combined with <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i> . <i>The British journal of nutrition</i> , 92(6), 931–938.				
	Roller, M., et al. (2007). Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i> has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients. <i>The British journal of nutrition</i> , 97(4), 676–684.				
	Picard, C., et al. (2005). Review article: bifidobacteria as probiotic agents - physiological effects and clinical benefits. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> , 22(6), 495–512.				
	Del Carmen, S., et al. (2017). Anti-cancer effect of lactic acid bacteria expressing antioxidant enzymes or IL-10 in a colorectal cancer mouse model. <i>International immunopharmacology</i> , 42, 122–129.				
	Perez-Chanona, E., & Trinchieri, G. (2016). The role of microbiota in cancer therapy. <i>Current opinion in immunology</i> , 39, 75–81.				
	Margolles, A., & Sánchez, B. (2012). Selection of a <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> strain with a decreased ability to produce acetic acid. <i>Applied and environmental microbiology</i> , 78(9), 3338–3342.				
	de Moreno de LeBlanc, A., et al. (2015). Current Review of Genetically Modified Lactic Acid Bacteria for the Prevention and Treatment of Colitis Using Murine Models. <i>Gastroenterology research and practice</i> , 2015, 146972.				
	Loquasto, J. R. (2013). Assessing The Diversity Of The Monomorphic Subspecies <i>Bifidobacterium Animalis</i> Subsp. <i>Lactis</i> . Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy. The Pennsylvania State University. Disponible en: https://etda.libraries.psu.edu/files/final_submissions/9082				
	Loquasto, J. R., et al. (2013). <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> ATCC 27673 is a genomically unique strain within its conserved subspecies. <i>Applied and environmental microbiology</i> , 79(22), 6903–6910.				
	Stahl, B., & Barrangou, R. (2012). Complete genome sequences of probiotic strains <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B420 and Bi-07. <i>Journal of bacteriology</i> , 194(15), 4131–4132.				
	Aoki, R., et al. (2016). Effect of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> GCL2505 on the physiological function of intestine in a rat model. <i>Food science & nutrition</i> , 4(6), 782–790. https://doi.org/10.1002/fsn3.344				
	Pedroso, D. L., et al. (2014). Microencapsulation of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> and <i>Lactobacillus acidophilus</i> in cocoa butter using spray chilling technology. <i>Brazilian journal of microbiology</i> [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 44(3), 777–783. https://doi.org/10.1590/s1517-83822013000300017				
	Lisova, I., et al. (2013). Emulsion Encapsulation of <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> BB12 with the addition of Lecithin. <i>Czech Journal of Food Science</i> 31(3), 270 – 274.				
	Sivan, A., et al. (2015). Commensal <i>Bifidobacterium</i> promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. <i>Science</i> (New York, N.Y.), 350(6264), 1084–1089.				
	Vétizou, M., et al. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. <i>Science</i> (New York, N.Y.), 350(6264), 1079–1084.				
	Dos Reis, S. A., et al. (2017). Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. <i>Nutrition research</i> (New York, N.Y.), 37, 1–19.				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					



Oficio N° 9020 de 13 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001263

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (24/05/2022)	