

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Señores
EVELO BIOSCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VESÍCULAS EXTRACELULARES BACTERIANAS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/050211
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de septiembre de 2018.
PRIORIDAD: US 62/669,151 9 de mayo de 2018
US 62/556,015 8 de septiembre 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 proporcionar vesículas bacterianas que permitan una mejor administración oral con el fin de mejorar la biodisponibilidad sistémica o en un nicho adecuado para potenciar el efecto de tratamientos anticancerígenos e inmunomoduladores.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito presentado bajo el radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril 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 49, 76 a 115, 120 y 140 a 145 no son patentable, toda vez que, reclaman un método de tratamiento de una enfermedad en un ser humano o reclaman un ensayo de respuesta inmunitaria *in vivo* o *ex vivo*.

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

4. De la solicitud de patente

4.1. 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 FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE VESÍCULAS BACTERIANA DE LA BACTERIA *BLAUTIA MASSILIENSIS*”.

4.2. 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,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas” pero no menciona de que especie o género de bacteria se aíslan las vesículas y, por tanto, no puede diferenciarse la invención del estado de la técnica. Se sugiere incluir el nombre de las bacterias de donde se aíslan las vesículas y cuya composición que las comprenden están sustentados en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona “Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas y bacterias” pero no menciona de que especie o género de bacteria se aíslan las vesículas y están comprendidas en la composición, por tanto, no puede diferenciarse la invención del estado de la técnica. Se sugiere incluir el nombre de las bacterias de donde se aíslan las vesículas y que se incluyen en la composición las cuales están debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, carece de sustento dado que reclama “vesículas extracelulares (VE) bacterianas y bacterias” pero no se evidencia en el capítulo descriptivo que el desarrollo y evaluación de la mezcla de vesículas y bacterias. Así mismo, no es extrapolable los resultados para cualquier composición que contenga bacterias y/o vesículas extracelulares.

En las reivindicaciones 3 a 8, los términos: “al menos”, “aproximadamente”, “no más”, son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos del contenido de partículas vesículas, bacterias, lípidos y proteínas bacterianas en la composición de acuerdo con los sustentado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, el término “o no más” no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Se sugiere eliminar dicha expresión y mencionar el contenido de cada uno de los elementos reclamados.

La estructura de la reivindicación 6 no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen. Se recomienda presentar cada reivindicación conservando la estructura: "Preámbulo - enlace gramatical - parte característica". El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención, que suele coincidir con el título de la invención (aparato, proceso, composición, etc.) y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica. De otro lado, la parte caracterizante comprende los elementos técnicos y/o procedimentales que en conjunto con el preámbulo se desean proteger y que distinguen la invención de las del estado de la técnica. Estas dos partes están separadas por el enlace gramatical "caracterizado por", "comprendido por", "que comprende", "que consiste" o "que contiene". Adicionalmente, no es posible identificar si la reivindicación es dependiente o independiente, dado que, no se menciona ninguna dependencia. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona *"Una composición farmacéutica que comprende bacterias aisladas de VE"* pero no menciona la especie o género de bacteria y, por tanto, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. En este caso se considera que debería ser *"VE aisladas de bacterias"* en lugar de *"bacterias aisladas de VE"* dado que no es posible aislar bacterias desde las vesículas extracelulares. Se sugiere realizar las correcciones y aclaraciones respectivas.

La reivindicación 11 no es concisa porque comprende un número extenso de cepas, especies y géneros bacterianos y, por tanto, un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

La reivindicación 13 carece de sustento, dado que, menciona *"La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que las VE y las bacterias proceden de diferentes especies o cepas"* pero en el capítulo descriptivo no se evidencia que la composición comprenda vesículas que proceden de diferentes especies o cepas. Se sugiere limitar la reivindicación únicamente a la materia sustentada en la descripción.

La reivindicación 14 no es clara porque menciona *"en la que la composición farmacéutica se formula para su administración oral"* pero esta no es una característica técnica esencial de la composición. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

Las reivindicaciones 18, 26, 30, 34, 46, 51, 60, 74, 75 no son concisas porque comprenden un número extenso de agentes terapéuticos y antígenos, y por tanto, un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 15 a 75 carecen de sustento porque reclaman una composición que además comprenden un compuesto terapéutico adicional con un sinnúmero de opciones, lo que además de impedir establecer claramente el alcance de la protección, son opciones que no han sido exploradas por el solicitante de acuerdo con lo sustentado en el capítulo descriptivo. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

La reivindicación 41 no es clara porque menciona *“en la que el vector bacteriano se selecciona del grupo que consiste en Mycobacterium bovis (BCG), Salmonella Typhimurium ssp., Salmonella Typhi ssp., esporas de Clostridium sp., Escherichia coli Nissle 1917, Escherichia coli K-12/LLO, Listeria monocytogenes, y Shigella flexneri”* pero este grupo no corresponde a vectores si no a especies bacterianas. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 74 no es clara porque es dependiente de ella misma. Se sugiere eliminar dicha dependencia y realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 116 no es clara porque menciona *“Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende introducir en la bacteria una modificación que da como resultado un mayor producción de las VE”* pero no menciona cual es la modificación que se introduce en la bacteria y, por tanto, impide distinguir la invención del estado de la técnica, así mismo, se menciona un método que solamente tiene una etapa que es introducir la modificación a la bacteria pero no se menciona las condiciones técnicas esenciales del método. Se sugiere incluir cuales son las condiciones técnicas esenciales del método y cuál es la modificación de la bacteria de acuerdo con lo sustentado en el capítulo descriptivo. Además, menciona *“un mayor producción”* cuando debería ser *“una mayor producción”*.

La reivindicación 128 no es clara porque menciona *“administración oral mejorada”*, lo cual no es una característica técnica del método. Se sugiere eliminar esta reivindicación.

Las reivindicaciones 117, 132, 134 y 160 hacen referencia a tablas de la descripción, según la expresión *“consiste en las especies bacterianas relacionadas en la Tabla”*. Se sugiere eliminar la referencia a las tablas.

En las reivindicaciones 123 y 139 la expresión *“menor o igual”* es imprecisa, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar dichas expresiones de las reivindicaciones.

La reivindicación 127 no es clara porque menciona *“Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende introducir la bacteria una modificación”* pero no menciona el tipo de modificación que se realiza sobre la bacteria y la cepa, especie o género de la bacteria, así mismo, se menciona un método que solamente tiene una etapa que es introducir la modificación a la bacteria, pero no se menciona las condiciones técnicas esenciales del método. Se sugiere incluir las características esenciales del método y la modificación realizada en la bacteria de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, menciona *“un producción”* cuando debería ser *“una producción”*.

La reivindicación 127 no es concisa porque menciona *“Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende introducir la bacteria una modificación”* que corresponde con la misma materia reclamada en la reivindicación 116. Se sugiere eliminar esta reivindicación y hacer que las reivindicaciones dependientes de la misma pasen a ser dependientes de la reivindicación 116.



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Las reivindicaciones 122 a 131, 133 y 138 a 139 no son claras porque mencionan resultados a alcanzar que no definen el método, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere eliminar los resultados a alcanzar de las reivindicaciones y reemplazar por las condiciones y características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 131 a 134 mencionan “*de una cualquiera*” cuando debería ser “*de cualquiera*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

El producto “*bacteria modificada*” de la reivindicación 147 está definido por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definirlo por las características que distinguen al producto.

La reivindicación 148 menciona un método que solamente tiene una etapa que es “*crecer la bacteria en condiciones de crecimiento inductoras de estrés*” pero no menciona las condiciones técnicas esenciales del método ni la cepa, especie o género de bacteria en la que se realiza el método. Se sugiere incluir las condiciones técnicas esenciales del método de acuerdo en lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 149, 151 y 153 mencionan “*en el que las concentraciones de crecimiento inductoras de estrés*” cuando debería ser “*en el que las condiciones de crecimiento inductoras de estrés*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 161 se refiere a “*un biorreactor*” pero este no está caracterizado de acuerdo con las características técnicas esenciales sino por su contenido. Se sugiere eliminar esta reivindicación.

Las reivindicaciones 116 a 139 carecen de suficiencia dado que mencionan un método para la generación de una bacteria genomanipulada que produce una mayor cantidad de vesículas o cuyas vesículas son mejoradas, sin embargo, se trata de un método muy generalizado, por lo tanto, comprende un sinnúmero de opciones y condiciones para llegar a la bacteria genomanipulada incluyendo evolución dirigida, crecimiento bajo condiciones de estrés, mutagénesis con químicos o con luz UV, entre otros. Pero, esto no sería reproducible dado que no es posible llegar a los mismos resultados de cualquier forma como lo indica el método y reconociendo que todos los mutantes generados de la bacteria no tendrán una mayor producción o unas vesículas cuyas características se consideran mejoradas. No se evidencia que las bacterias productoras de vesículas que muestran sustento en el capítulo descriptivo estén genomanipuladas.

Las reivindicaciones 148 a 160 carecen de suficiencia dado que mencionan un método para la aumentar la producción de vesículas haciendo crecer la bacteria bajo condiciones de estrés, sin embargo, se trata de un método muy generalizado que comprende un sinnúmero de opciones y condiciones para llegar a una mayor producción incluyendo evolución dirigida, crecimiento bajo condiciones de estrés, mutagénesis con químicos, exposición a luz UV, entre otros. Pero, esto no sería reproducible dado que no es posible que cualquier bacteria crecida bajo cualquier condición tengan una mayor producción de vesículas como lo indica el método.



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Los nombres científicos en el capítulo reivindicatorio no se encuentran en cursiva, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

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

4.3. 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”.

En la página 7 de la descripción se menciona “en un en un”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En la página 9 del capítulo descriptivo se menciona “la expresión de IL-1□□48” pero no es claro a que se refieren los cuadros. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En la página 28 del capítulo descriptivo se usa la expresión “un gen se “expresa en exceso””, la cual es inadecuada y debería ser “un gen que se sobreexpresa”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En el capítulo descriptivo se menciona “*Neisseria Meningitidis*” cuando debería ser “*Neisseria meningitidis*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

En el capítulo descriptivo se menciona un método para producir una bacteria genomanipulada con el fin de que tenga una mayor producción de vesículas y con mejores características, el método comprende un sinnúmero de opciones y condiciones para llegar a la bacteria genomanipulada incluyendo evolución dirigida, crecimiento bajo condiciones de estrés, mutagénesis con químicos o con luz UV, entre otros. Pero, esto no sería reproducible, dado que, no es posible llegar a los mismos resultados de cualquier forma como lo indica el método y reconociendo que todos los mutantes generados de las diferentes bacterias no tendrían una mayor producción o unas vesículas cuyas características se consideran mejoradas. No se evidencia que las bacterias productoras de vesículas que muestran sustento en el capítulo descriptivo estén genomanipuladas, dado que, las bacterias mencionadas son naturales.

En la descripción se menciona un método de crecimiento de una bacteria para aumentar la producción de vesículas extracelulares, haciendo crecer la bacteria bajo condiciones de estrés, sin embargo, se trata de un método muy generalizado que comprende un sinnúmero de opciones y condiciones para llegar a una mayor producción incluyendo evolución dirigida, crecimiento bajo condiciones de estrés, mutagénesis con químicos, exposición a luz UV, entre otros. Pero, esto no sería reproducible, dado que, no es posible



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

que cualquier bacteria crecida bajo cualquier condición tenga una mayor producción de vesículas como lo indica el método.

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.

4.4. 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.

Las figuras 3A, 3B, 8A y 8B mencionan en el eje Y “inicial” cuando debería ser “inicial”, así mismo, en el eje X menciona “UFC” cuando la sigla en español es “UFC”.

Las figuras 11 y 12, mencionan dos tratamientos iguales para *Veillonella*, sin embargo, de acuerdo con el capítulo descriptivo se trata de una cepa de *V. tobetsuensis* y *V. pávula*.

Las figuras 22 y 23 mencionan “*Neisseria meningitides*” cuando debería ser “*Neisseria meningitidis*”.

La mayoría de las figuras no presentan los nombres científicos en cursiva.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas y, dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos CA2949644C, KR20110082481A y WO2012093755A1, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Blautia massiliensis*, además un compuesto terapéutico adicional (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Prevotella histicola*, además un compuesto terapéutico adicional (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Grupo inventivo 3: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares y células de la bacteria *Prevotella histicola*, además un compuesto terapéutico adicional (Reivs. 1, 2 a 8, 10 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Prevotella melanogenica*, además un compuesto terapéutico adicional (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares y células de la bacteria *Prevotella melanogenica*, además un compuesto terapéutico adicional (Reivs. 1, 2 a 8, 10 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Veillonella parvula* (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de *Veillonella tobetsuensis* (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Burkholderia pseudomallei* (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares y células de la bacteria *Burkholderia pseudomallei* (Reivs. 1, 2 a 8, 10 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de *Neisseria meningitidis* (Reivs. 1, 11, 14 a 48 y 50 a 75 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de septiembre 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:



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA2949644	“Composition for treating or preventing metabolic disease, containing, as active ingredient, extracellular vesicles derived from <i>Akkermansia muciniphila</i> bacteria”	26 de noviembre de 2015
D2	US7384645B2	“Outer membrane vesicles from gram negative bacteria and use as a vaccine”	10 de junio de 2008
D3	De Waterbeemd <i>et al. Vaccine</i>	“Improved OMV vaccine against <i>Neisseria meningitidis</i> using genetically engineered strains and a detergent-free purification process”	5 de Julio de 2010
D4	Teles, R. F. B	“Production of outer membrane vesicles by the human pathogen <i>Burkholderia cenocepacia</i> : purification and preliminary characterization”	2016
D5	Kim, O.Y, <i>et al. Nat. Commun.</i>	“Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon-γ-mediated antitumor response”	20 de septiembre de 2017
D6	Baart, G. J., <i>et al. Vaccine.</i>	“Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease”	26 de junio de 2007

D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende vesículas bacterianas extracelulares obtenidas desde la bacteria *Akkermansia muciniphila* que puede ser usada para tratar, prevenir o aliviar enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, hiperlidimia, arteriosclerosis e hipertensión (Abstract).

D2² divulga una composición farmacéutica que comprende vesículas bacterianas extracelulares obtenidas desde bacterias del género *Neisseria* y compuestos biológicamente activos, además métodos para elaboración de dichas composiciones (Reivs. 1 a 4, Págs. 7 a 9, Abstract).

D3³ divulga un método para la manipulación genética de cepas de la especie bacteriana *Neisseria meningitidis* con el fin de mejorar el rendimiento en la producción de vesículas extracelulares y mejorar las características de estas con el fin de ser incluidas en una composición farmacéutica como una vacuna sin agregación y protección cruzada que proporciona protección contra *N. meningitidis* serogrupo B y que es potencialmente segura y efectiva para su uso en humanos (Abstract).

D4⁴ divulga un método para mejorar la producción de vesículas extracelulares de una cepa de *Burkholderia cenocepacia*, el cual consiste en exponer las células bacterianas a condiciones de estrés durante su crecimiento como es el caso de disponibilidad reducida de oxígeno lo cual conduce a un rendimiento de VE de 1,5 mg/L en comparación con un rendimiento de 0,9 mg/L en condiciones normales de oxígeno (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by *B. cenocepacia* K56-2, Tabla 4.2).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/94/8a/0a/4e7dd2530d43a4/CA2949644C.pdf>

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/6c/fa/0e/9637a5e6a1cf63/US7384645.pdf>

³De Waterbeemd *et al.* (2020). .Improved OMV vaccine against *Neisseria meningitidis* using genetically engineered strains and a detergent-free purification process. *Vaccine*, 28(30), 4810 – 4816. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10006183?casa_token=MnFqUt2XHAoAAAAA:N6emyDsKiU7q4yZv6_mc7Ryq213YBJ-_U3HiFP4KIS7IYRx7_7PjEkxyOc2Z8mz8W-zittNpA

⁴Teles, R. F. B. (2016). Production of outer membrane vesicles by the human pathogen *Burkholderia cenocepacia*: purification and preliminary characterization. Thesis to obtain the Master of Science Degree. *Técnico Lisboa*, pp, 51. Recuperado desde: https://fenix.tecnico.ulisboa.pt/downloadFile/1689244997256830/Tese versao final _ Rui Martins.pdf

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

D5⁵ divulga un método para obtener cepas de *E. coli* genomanipuladas con capacidad de producir vesículas con actividad antitumoral mejorada y donde dichas vesículas son obtenidas de la bacteria modificada genéticamente de tal forma que se ha inactivado el gen *msbB* (lípidos A aciltransferada) con el fin de evitar posibles efectos adversos debido a la endotoxina bacteriana (Pág. 7. Sección – methods y Págs. 3 y 4, sección - Generation and characterization of bacterial OMVs). De esta forma, se obtuvo una mayor producción de vesículas por parte de la cepa *E. coli* Δ *msbB* (Fig. 1^a) y una completa regresión de múltiples tumores cuando se administra una dosis intravenosa de 5 ug de vesículas provenientes de dicho mutante bacteriano (Figs. 1d, 1e, 1g y 2a, Págs. 3 a 5, sección - results).

D6⁶ divulga el diseño de un biorreactor para la producción a granel de una vacuna comprendiendo vesículas extracelulares de *N. meningitidis*, este está realizado para un volumen de 1,2 m³, equipado con un impulsor de turbina para la dispersión de gas, complementado con un bombeo ascendente y un rompedor de espuma de placa giratoria para contener la espuma en el biorreactor (Todo el documento).

6.1. 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 1 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas (...)”. 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 farmacéutica que comprende	Una composición farmacéutica que comprende (Reivs. 1 a 3 y 8).
vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas	vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas (Reivs. 1 a 3 y 8).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que la composición farmacéutica comprende vesículas extracelulares de la bacteria *Akkermansia muciniphila* que pueden ser secretadas natural o artificialmente por la bacteria, que tienen un diámetro entre 20 a 300 nm y pueden ser usadas para prevenir, tratar o aliviar una enfermedad metabólica como obesidad y diabetes (Reivs. 1 a 8). Además, de que la composición comprende un Carrier farmacéuticamente aceptable y puede ser administrada parenteralmente, vía intravenosa, subcutáneamente, intraperitonealmente, por aplicación dermal, tópica o administración oral (Págs. 12 y 13).

La reivindicación dependiente 11 y 14 tampoco cumple 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 15 (Radicado N°

⁵Kim, O.Y., et al. (2017). Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon-γ-mediated antitumor response. *Nat Commun*, 20; 8(1): 626. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931823/>
⁶Baart, G. J., et al. (2007). Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease. *Vaccine*, 25(34), 6399–6408. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07006809?via%3Dihub>

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la composición comprende además un compuesto terapéutico adicional (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una composición farmacéutica que comprende	Una composición farmacéutica que comprende (Reivs. 1 a 4).
vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas	vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas (Reivs. 1 a 4).
en la que la composición comprende además un compuesto terapéutico adicional	en la que la composición comprende además un compuesto terapéutico adicional (Págs. 6 y 7, Sección, summary of invention; Pág. 8, Col. Der).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 15 no es nueva.

Además, D2 menciona que el compuesto terapéutico adicional es un antígeno o puede ser un componente biológicamente activo, distinto de un antígeno que se selecciona del grupo: adyuvantes solubles, citocinas, agentes inmunomoduladores, productos farmacéuticos, excipientes, proteínas, polipéptidos y agentes de farmacológica o farmacéuticamente activos (Pág. 7, Col. Izq y Pág, 8, Col. der).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 48 y 50 a 75 tampoco cumple 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 116 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende introducir en la bacteria una modificación que da como resultado un mayor producción de las VE (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende	Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende (Fig. 1A, Pág. 4811 y 4812 sección – 2. Materials and Methods).
introducir en la bacteria una modificación	introducir en la bacteria una modificación. (Figs. 1A y 2A, Pág. 4811 y 4812 sección – 2. Materials and Methods, Págs. 4813 y 4814, sección - Results).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 116 no es nueva.

Adicionalmente, D3 menciona que el método comprende permite la introducción en la bacteria que conduce a una mayor producción de las VE para lo cual se logra la determinación del rendimiento en la producción de vesículas (Págs. 4811 y 4812 – sección – OMV purification processes), así como la determinación de la toxicidad, la composición, el tamaño y la agregación de las vesículas, y su efecto sobre la inmunogenicidad (Págs. 4811 y 4812, sección 2. Materials and Methods). Mostrando baja

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

toxicidad para las vacunas que comprenden VE desde mutantes bacterianos ΔRdOMV (extracción usando detergente), las cuales además general alta inmunogenicidad y tienen un mayor rendimiento en la producción de VE (Pág. 4813, sección – 3.2. Toxicity and functional immunogenicity, Figs. 2A y 3A, Tabla 2).

Las reivindicaciones dependientes 117 a 118 y 124 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 119 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “El método de la reivindicación 118, en el que la bacteria anaerobia obligada es de un género seleccionado del grupo que consiste en *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila*, *Sutterella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Veillonella* *Agathobaculum*, *Atopobium*, *Blautia*, *Burkholderia*, *Dielma*, , *Longicatena*, (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4
Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende	Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2)
introducir en la bacteria una modificación	introducir en la bacteria una modificación (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2, Tabla 4.2).
en el que la bacteria anaerobia obligada es de un género seleccionado el grupo que consiste en <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> <i>Agathobaculum</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Dielma</i> , <i>Longicatena</i> ,	En el que la bacteria es del género <i>Burkholderia</i> (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2, Tabla 4.2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 119 no es nueva.

Adicionalmente, D4 menciona que la purificación exitosa de EVs de la cepa de *B. cenocepacia* AU1054 permitió la realización de una evaluación preliminar de los efectos citotóxicos en las células huésped tanto *in vitro* en células epiteliales bronquiales, e *in vivo*, con *Galleria melonella* donde los ensayos *in vivo* no revelaron efectos citotóxicos en las larvas de las cantidades de EVs utilizadas (Págs. 31 y 32, sección - 4.8 Cytotoxicity assays, Fig. 4.14, Tabla. 4.3).

La reivindicación dependiente 121 a 126 tampoco cumple 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 127 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Un método para generar una bacteria

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

genomanipulada que comprende introducir la bacteria una modificación que da como resultado un producción de las VE con una propiedad terapéuticamente mejorada por la bacteria. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5
Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende	Un método para generar una bacteria genomanipulada que comprende (Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results).
introducir la bacteria una modificación	introducir la bacteria una modificación que da como resultado una producción de las VE con una propiedad terapéuticamente mejorada por la bacteria (Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 127 no es nueva.

Adicionalmente, D5 menciona que la administración sistémica de vesículas extracelulares bacterianas de cepas silvestres de *Staphylococcus aureus* y *Lactobacillus acidophilus* condicen a una respuesta efectiva antitumoral mostrándose una disminución en el tiempo del volumen de tumor en múltiples tumores, comportamiento que es más marcado para una cepa modificada genéticamente de *S. aureus* la cual esta mutada en un gen asociado a ácido lipoteicoico (mutante LTA) (Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results).

Las reivindicaciones dependientes 128 a 139, 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 147 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Una bacteria modificada generada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 127-146 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5
Una bacteria modificada	Una bacteria modificada (Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 147 no es nueva.

Adicionalmente, D5 menciona que la administración sistémica de vesículas extracelulares bacterianas de cepas silvestres de *Staphylococcus aureus* y *Lactobacillus acidophilus* condicen a una respuesta efectiva antitumoral mostrándose una disminución en el tiempo del volumen de tumor en múltiples tumores, comportamiento que es más marcado para una cepa modificada genéticamente de *S. aureus* la cual esta mutada en un gen asociado a ácido lipoteicoico (mutante LTA) (Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results).

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 148 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Un método para cultivar una bacteria para una producción de VE mejorada, comprendiendo el método hacer crecer la bacteria

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

en condiciones de crecimiento inductoras de estrés (...)). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4
Un método para cultivar una bacteria para una producción de VE mejorada, comprendiendo	Un método para cultivar una bacteria para una producción de VE mejorada, comprendiendo (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2)
el método hacer crecer la bacteria en condiciones de crecimiento inductoras de estrés.	crecer la bacteria en condiciones de crecimiento inductoras de estrés. (Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2, Tabla 4.2).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 148 no es nueva.

Adicionalmente, D4 menciona que la condición de estrés podría ser por condiciones limitadas de oxígeno, por concentraciones inhibitoria de sales, estrés oxidativo, temperatura, exposición a productos químicos, entre otros (Pág. 5) y que la purificación exitosa de EVs de la cepa de *B. cenocepacia* AU1054 permitió la realización de una evaluación preliminar de los efectos citotóxicos en las células huésped tanto *in vitro* en células epiteliales bronquiales, e *in vivo*, con *Galleria melonella* donde los ensayos *in vivo* no revelaron efectos citotóxicos en las larvas de las cantidades de EVs utilizadas (Págs. 31 y 32, sección - 4.8 Cytotoxicity assays, Fig. 4.14, Tabla. 4.3).

Las reivindicaciones dependientes 149 a 160, 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 161 (Radicado N° NC2020/0004233 el 6 de abril de 2020) refiere a: “Un biorreactor (...)). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6
Un biorreactor	Un biorreactor (Todo el documento).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 161 no es nueva.

Adicionalmente, D6 divulga que el porcentaje de vesículas obtenido en el biorreactor es 70% por encima de la densidad celular (Fig. 3, Pág. 6405, sección - 3.4. Biomass growth, substrate consumption and product quality).

7. Conclusión

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

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2949644C	1, 11 y 14	Novedad
D2	US7384645B2	15 a 48 y 50 a 75	Novedad
D3	De Waterbeemd <i>et al.</i> <i>Vaccine</i>	116 a 118 y 124	Novedad
D4	Teles, R. F. B	119, 121 a 126 y 148 a 160	Novedad
D5	Kim, O.Y, <i>et al.</i> <i>Nat. Commun.</i>	127 a 139 y 147	Novedad
D6	Baart, G. J., <i>et al.</i> <i>Vaccine-</i>	161	Novedad

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° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0004233				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/050211				10 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
08/09/2017						X					
EVELO BIOSCIENCES, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	49, 76 a 115, 120 y 140 a 147.	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			1, 2 a 8, 11 a 48 y 50 a 75 parcialmente		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1, 11, 14 a 48, 50 a 75, 116 a 139 y 147 a 161.						
Palabras clave utilizadas					Bacterial extracellular vesicles, pharmaceutical composition, culture method, <i>Blautia massiliensis</i> , <i>Prevotella histicola</i> , <i>Prevotella melanogenica</i> , directed evolution, mutagenesis, bacteria transformation, vesicle production, biorreactor, cancer.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP:	A61K 39/02, A61K 35/66					
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	WO2003051379A1 JP2005514388A	26/06/2003 19/05/2005	-	-				A			
	EP2494865A2	05/09/2012	-	-				A			
	Cabral, M., et al.	26/05/2017	-	-				A			
PATBASE	WO2014122232A1 US20160120818A1	14/08/2014 05/05/2016	-	-				A			
	CA2949644C	26/11/2015	1,11 y 14	Reivs, 1 a 3 y 8, Págs.12 y 13.				X			
	US20160095941A1	07/04/2016	-	-				A			
	US20100015212A1	21/01/2010	-	-				A			
	WO2016140540A1	09/06/2016	-	-				A			
	US20060166344A1	27/07/2006	-	-				A			
	US7384645B2	10/06/2008	15 a 48 y 50 a 75	Abstract, Reivs. 1 a 4, Págs. 7 a 9.				X			
	US20080063665A1	13/03/2008	-	-				A			
	US7628995B2	08/12/2009	-	-				A			
	US20120213833A1	23/08/2012	-	-				A			
	US20160113972A1	28/04/2016	-	-				A			
	US20160143961A1	26/05/2016	-	-				A			
US2012159658A1	21/06/2012	-	-				A				

Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

	US20070087017A1	19/04/2007	-	-	A
	US6812023B1	02/11/2004	-	-	A
	US20120213833A1	23/08/2012	-	-	A
	US20160113972A1	28/04/2016	-	-	A
	US20050100559A1	12/05/2005	-	-	A
	US20130065861A1	14/03/2013	-	-	A
GOOGLE PATENTS	JP2011188870A	29/09/2011	-	-	A
	JP2013139471A	18/07/2013	-	-	A
	JP5818793B2	18/11/2015	-	-	A
	US9394344B2	19/07/2016	-	-	A
	ES2466816T3	11/06/2014	-	-	A
	DE2848965A1	11/11/1978	-	-	A
	JP2016507543A	10/03/2016	-	-	A
	US9273359B2	01/03/2016	-	-	A
	US9274109B2	01/03/2016	-	-	A
	KR101421779B1	28/07/2014	-	-	A
	US20170145061A1	25/05/2017	-	-	A
	US9446080B2	20/09/2016	-	-	A
	US9028841B2	12/05/2015	-	-	A
	ES2607955T3	04/04/017	-	-	A
	WO2012093754A1	12/07/2012	-	-	A
	KR101740893B1	13/06/2017	-	-	A
	KR20110082481A	19/07/2011	-	-	A
	WO2012093755A1	12/07/2012	-	-	A
	WO2017148596A1	08/09/2017	-	-	A
GOOGLE	Teles, R. F. B	2016	119, 121 a 126 y 148 a 160	Pág. 24, Sección 4.3.3 Evaluation of the effect of different growth conditions in the OMVs yields by <i>B. cenocepacia</i> K56-2, Págs. 31 y 32, sección - 4.8 Cytotoxicity assays, Fig. 4.14, Tablas 4-2 y 4.3.	X
SCIENCE DIRECT	Durand, G. A., <i>et al.</i>	02/2017	-	-	A
	Klimentová, J., & Stulík, J	01/2015	-	-	A
	de Waterbeemd <i>et al.</i>	05/07/2010	116 a 118 y 124	(Figs. 1A, 2A y 3A, Págs. 4811 a 4813 sección – 2. Materials and Methods	X
PUBMED	Muraca, M., <i>et al.</i>	05/2015	-	-	A
PUBMED/ SCIENCE DIRECT	Kim, J. H., <i>et al.</i>	04/2015	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED	Schrempf, H., & Merling, P	07/2015	-	-	A
	Chutkan, H., <i>et al.</i>	2013	-	-	A
	McBroom, A. J., & Kuehn, M. J.	06/2007	-	-	A
	Roier, S., <i>et al.</i>	25/01/2016	-	-	A
	Roier, S., <i>et al.</i>	10/05/2016	-	-	A



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

	Bitto, N. J., & Kaparakis-Liaskos, M.	16/06/2017	-	-	A
	Kim, O.Y, et al	20/09/2017	127 a 139 y 147	Fig. 2e, Págs. 3 y 5, sección – Results	X
	Baart, G. J., et al.	26/06/2007	161	Fig. 3, Pág. 6405, sección - 3.4. Biomass growth, substrate consumption and product quality	X
GOOGLE/ EPO	Norheim, G., et al.	21/09/2015	-	-	A
	Macdonald, I. A., & Kuehn, M. J.	07/2013	-	-	A
GOOGLE PATENTS/ EPO	WO2014152484A1	25/09/2014	-	-	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. Durand, G. A., et al. (2017). <i>Blautia massiliensis</i> sp. nov., isolated from a fresh human fecal sample and emended description of the genus <i>Blautia</i>. <i>Anaerobe</i>, 43, 47–55. Muraca, M., et al. (2015). Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease?. <i>Discovery medicine</i>, 19(106), 343–348. Kim, J. H., et al. (2015). Gram-negative and Gram-positive bacterial extracellular vesicles. <i>Seminars in cell & developmental biology</i>, 40, 97–104. Schrempf, H., & Merling, P. (2015). Extracellular <i>Streptomyces lividans</i> vesicles: composition, biogenesis and antimicrobial activity. <i>Microbial biotechnology</i>, 8(4), 644–658. Norheim, G., et al. (2015). An OMV Vaccine Derived from a Capsular Group B Meningococcus with Constitutive FetA Expression: Preclinical Evaluation of Immunogenicity and Toxicity. <i>PloS one</i>, 10(9), e0134353. Cabral, M., et al. (2017). Design of live attenuated bacterial vaccines based on D-glutamate auxotrophy. <i>Nat Commun</i> 8, 15480. Macdonald, I. A., & Kuehn, M. J. (2013). Stress-induced outer membrane vesicle production by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. <i>Journal of bacteriology</i>, 195(13), 2971–2981. Chutkan, H., et al. (2013). Quantitative and qualitative preparations of bacterial outer membrane vesicles. <i>Methods in molecular biology</i> (Clifton, N.J.), 966, 259–272. McBroom, A. J., & Kuehn, M. J. (2007). Release of outer membrane vesicles by Gram-negative bacteria is a novel envelope stress response. <i>Molecular microbiology</i>, 63(2), 545–558. Schwechheimer, C., et al. (2013). Envelope control of outer membrane vesicle production in Gram-negative bacteria. <i>Biochemistry</i>, 52(18), 3031–3040. Klimentová, J., & Stulík, J. (2015). Methods of isolation and purification of outer membrane vesicles from gram-negative bacteria. <i>Microbiological Research</i>, 170, 1 – 9. Roier, S., et al. (2016). A novel mechanism for the biogenesis of outer membrane vesicles in Gram-negative bacteria. <i>Nature communications</i>, 7, 10515. Roier, S., et al. (2016). Bacterial outer membrane vesicle biogenesis: a new mechanism and its implications. <i>Microbial cell</i> (Graz, Austria), 3(6), 257–259. Bitto, N. J., & Kaparakis-Liaskos, M. (2017). The Therapeutic Benefit of Bacterial Membrane Vesicles. <i>International journal of molecular sciences</i>, 18(6), 1287. de Waterbeemd et al. (2020). Improved OMV vaccine against <i>Neisseria meningitidis</i> using genetically engineered strains and a detergent-free purification process. <i>Vaccine</i>, 28(30), 4810 – 4816. Teles, R. F. B. (2016). Production of outer membrane vesicles by the human pathogen <i>Burkholderia cenocepacia</i>: purification and preliminary characterization. Thesis to obtain the master of science Degree. <i>Técnico Lisboa</i>, pp, 51. Kim, O.Y, et al. (2017). Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon-γ-mediated antitumor response. <i>Nat Commun</i>, 20;8(1): 626. Baart, G. J., et al. (2007). Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease. <i>Vaccine</i>, 25(34), 6399–6408.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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 razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.					



Oficio N° 10216 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004233

“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.	“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: 11/06/2022	