

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2020/0004233

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE VESÍCULAS EXTRACELULARES BACTERIANAS DE BACTERIAS *PREVOTELLA* O *VEILLONELLA*”

Solicitante: EVELO BIOSCIENCES, INC.

Nuestra Ref.: P2020/000060

RESPUESTA AL OFICIO No. 10216, NOTIFICADO EL 05 DE JULIO DE 2022
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la Solicitud. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 9, 10, 12 a 161;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 y 10 a 12, las cuales encuentran soporte en las páginas 145, 127 y 225 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a las antigua Reivindicación 11;
- se limita el alcance de la Reivindicación 1, en donde se introduce la expresión “en donde las VE son de bacterias *Prevotella* o *Veillonella*”;
- en las Reivindicaciones 3 a 8 se eliminan las expresiones “al menos”, “aproximadamente” y “o no más del”;
- en la Reivindicación 5 se reemplaza la expresión “es proteína de VE” por “está presente en VE”;

- en la Reivindicación 6 se modifica la redacción del preámbulo de la reivindicación para ahora reclamar “*La composición farmacéutica de la Reivindicación 1...*”; además, se reemplaza la expresión “*es una proteína bacteriana*” por “*está presente en bacterias*”;
- en la Reivindicación 7 se reemplaza la expresión “*son lípidos de VE*” por “*está presente en VE*”;
- en la Reivindicación 8 se reemplaza la expresión “*son lípidos bacterianos*” por “*está presente en bacterias*”;
- se limita el alcance de la Reivindicación 9 a las especies reclamadas de bacterias *Prevotella* y *Veillonella*
- se ajustan la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho sugiere modificar el título de la invención, debido a que este no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones.

b- En respuesta a lo anterior y en atención a la sugerencia realizada por el Despacho, el título se modifica de la siguiente manera:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE VESÍCULAS
EXTRACELULARES BACTERIANAS DE BACTERIAS PREVOTELLA O
VEILLONELLA”

Por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras, porque mencionan “*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;

- en las Reivindicaciones 3 a 8, los términos: “*al menos*”, “*aproximadamente*” y “*no más*”, son imprecisos, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica;
- la estructura de la Reivindicación 6 no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;

- la Reivindicación 74 no es clara porque es dependiente de ella misma;
- las Reivindicaciones 116 y 127 no son claras porque mencionan “*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;
- la Reivindicación 128 no es clara porque menciona “*administración oral mejorada*”, lo cual no es una característica técnica del método;
- las Reivindicaciones 117, 132, 134 y 160 no son claras, porque hacen referencia a tablas de la descripción, según la expresión “*consiste en las especies bacterianas relacionadas en la Tabla*”;
- 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;
- 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;
- las Reivindicaciones 122 a 131, 133 y 138 a 139 no son claras porque mencionan resultados a alcanzar que no definen el método;
- las Reivindicaciones 131 a 134 mencionan “*de una cualquiera*” cuando debería ser “*de cualquiera*”;
- 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;
- 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;
- 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*”;

- la Reivindicación 161 se refiere a “un biorreactor” pero este no está caracterizado de acuerdo con las características técnicas esenciales sino por su contenido;
- 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;
- 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;
- las Reivindicaciones 49, 76 a 115, 120 y 140 a 145 no son patentables, 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*;
- los nombres científicos en el capítulo reivindicatorio no se encuentran en cursiva, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 9, 10, 12 a 161. De otra parte, con el único fin de facilitar el trámite, se eliminó completamente del Capítulo Reivindicatorio las expresiones “*al menos*”, “*aproximadamente*” y “*o no más del*”. Por lo tanto, considero completamente superada cualquier objeción frente a las mismas; particularmente, las objeciones relacionadas con materia no patentable.

ii) Ahora bien, respecto a la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se limitó el alcance de la Reivindicación 1 para reclamar “*las VE son de bacterias Prevotella o Veillonella*”.

De otra parte, en relación con la supuesta falta de sustento de las Reivindicación 11, me permito resaltar que, con el único fin de facilitar el trámite, se limitó dicha reivindicación para enumerar las especies de bacterias *Prevotella* o *Veillonella*.

Adicionalmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene todos los nombres científicos en cursiva según lo solicitado por el Despacho.

iii) Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Despacho afirma que el Capítulo Descriptivo de la solicitud no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. El Despacho sugiere realizar las correcciones respectivas y que el Capítulo Descriptivo sea nuevamente presentado.

b- En respuesta a la solicitud del Despacho, me permito anexar al presente memorial una copia modificada del Capítulo Descriptivo, en donde se realizan todas las modificaciones solicitadas por el Despacho, con lo cual considero totalmente cumplida la solicitud realizada.

5. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a los Dibujos de la presente solicitud:

- las Figuras 3A, 3B, 8A y 8B mencionan en el eje Y “*incial*” 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. párvula*;
- 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.

b- En respuesta a las objeciones del Despacho en relación con los Dibujos de la presente solicitud, me permito anexar al presente memorial una copia modificada de los Dibujos, en donde se realizan todas las modificaciones solicitadas por el Despacho, con lo cual considero totalmente cumplida la solicitud realizada.

6. a- El Despacho afirma que la presente 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, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos CA2949644C, KR20110082481A y WO2012093755A1. Por lo tanto, el Despacho identifica diez (10) grupos diferentes de invenciones:

- 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).
- 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).

El Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. 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.

b- En relación con la objeción sobre la supuesta falta de unidad de invención, me permito llamar nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde con el único fin de facilitar el trámite, se limitó el alcance de las reivindicaciones a las bacterias *Prevotella* o *Veillonella*, por lo que doy por superada cualquier objeción respecto a la unidad de invención de la presente solicitud.

7. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 161 carecen de novedad a la luz de las patentes CA2949644C (D1), US7384645B2 (D2) y los documentos “*Improved OMV vaccine against Neisseria meningitidis using genetically engineered strains and a detergent-free purification process*”¹ (D3), “*Production of outer membrane vesicles by the human pathogen Burkholderia cenocepacia: purification and preliminary characterization*”² (D4), “*Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- γ -mediated antitumor response*”³ (D5) y “*Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease*”⁴ (D6)

Particularmente, el Despacho compara las características técnicas de las composiciones divulgadas en D1 a D6 y las reivindicadas en la presente solicitud, y concluye que la materia de las Reivindicaciones 1 a 161 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

¹ De 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.

² Teles, 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.

³ Kim, O.Y, et al. (2017). Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- γ -mediated antitumor response. *Nat Commun*, 20; 8(1): 626.

⁴ Baart, G. J., et al. (2007). Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease. *Vaccine*, 25(34), 6399–6408.

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). De su parte, 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). Asimismo, 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 toxicidad para las vacunas que comprenden VE desde mutantes bacterianos Δ RdOMV (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). 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). De su parte, 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). Finalmente, 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).

b- En relación con la objeción sobre la supuesta falta de novedad de las Reivindicaciones 1 a 161, me permito llamar nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se limitó la Reivindicación 1 a “Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas, en donde las VE son de bacterias *Prevotella* o

Veillonella.”, es decir, que las composiciones requieren que “*las VE son de bacterias Prevotella o Veillonella*”. Asimismo, me permito señalar que ninguno de D1 a D6 divulga o sugiere una composición farmacéutica que comprenda VE de bacterias *Prevotella* o *Veillonella* según el presente Capítulo Reivindicatorio Modificado. En consecuencia, el objeto del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedoso con respecto al estado de la técnica citado; por lo tanto, considero completamente superada la objeción frente a la novedad de la presente invención.

8. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Capítulo Descriptivo Modificado;
- Figuras Modificadas;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Pago por concepto de examen adicional.