

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re.: Expediente No. NC2020/0004232**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “VESÍCULAS  
EXTRACELULARES DE *PREVOTELLA*”**

**Solicitante: EVELO BIOSCIENCES, INC.**

**Nuestra Ref.: P2020/000059**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 11010, NOTIFICADO EL 15 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, 4, 6, 8, 9, 16, 20, 24, 32, 33, 36, 40, 47, 49, 52, 57, 63, 66, 72, 77, 80 a 181;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 10XXX, las cuales encuentran soporte en las páginas XXXX del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación XX corresponde a las antigua Reivindicación XX;
- en las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 se eliminan las expresiones “*al menos*”, “*aproximadamente*” y “*o no más del*”;
- en la nueva Reivindicación 2 se elimina la expresión “*de Prevotella y las partículas de Prevotella*”;

- en la nueva Reivindicación 3 se elimina la expresión “*de Prevotella y las proteínas bacterianas de Prevotella en la composición farmacéutica*”;
- en la nueva Reivindicación 4 se elimina la expresión “*de Prevotella y los lípidos de bacterias en la composición farmacéutica*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 5 a 7 se reemplaza la referencia a las Tablas 1 y 2 por las secuencias “SEQ ID NO: 1-41” y “SEQ ID NO: 42-69”, respectivamente;
- en la nueva Reivindicación 9 se limita la definición de las bacterias a las especies “*Prevotella histicola*” y “*Prevotella melaninogenica*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 12 y 13 se elimina la expresión “*al menos*”;
- en la nueva Reivindicación 41 se reemplaza la expresión “*administra*” por “*expresa*”;
- en la nueva Reivindicación 53 se eliminan las referencias a marcas comerciales;
- en la nueva Reivindicación 57 se reemplaza la expresión “*xilololosacárido*” por “*xiloligosacárido*”;
- 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 eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras ni concisas porque mencionan “*Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) de bacterianas Prevotella aisladas*”, “*Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) de Prevotella y bacterias Prevotella*” pero no mencionan la especie ni la cepa de *Prevotella*; asimismo, menciona “*vesículas extracelulares (VE) de bacterianas Prevotella aisladas*” cuando debería ser “*vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas de Prevotella histicola B 50329 (NRRL B 50329)*”;

- la Reivindicación 2 no es clara porque menciona “*vesículas extracelulares (VE) de Prevotella y bacterias Prevotella*” cuando debería ser “*células bacterianas y vesículas extracelulares (VE) de Prevotella*”;
- la Reivindicación 3 no es clara porque menciona “*laspartículas*” cuando debería ser “*las partículas*”;
- 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; adicionalmente, el término “*o no más*” no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación;
- 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 Prevotella aisladas de las VE*” pero no menciona la especie o cepa de la bacteria de acuerdo con lo soportado en el Capítulo Descriptivo; adicionalmente, no es posible que las bacterias sean aisladas de VE, en este caso se considera que debería ser “*VE aisladas de bacterias*” en lugar de “*bacterias aisladas de VE*”;
- las Reivindicaciones 10 a 12, 134, 135, 172, 173, 176 y 177 hacen referencia a tablas de la descripción, según la expresión “*las bacterias Prevotella son de una cepa de bacterias Prevotella que comprende una o más proteínas enumeradas en la Tabla*”;
- las Reivindicaciones 14, 133, 149, 174 y 178 no son concisas porque comprenden un número extenso especies del género bacteriano *Prevotella* y, por tanto, un número extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección;
- las Reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque mencionan “*donde las VE de Prevotella y las bacterias Prevotella*” cuando debería ser “*donde las VE y las células de la bacteria Prevotella*”;
- la Reivindicación 16 carece de sustento, dado que, menciona “*son de cepas o especies diferentes*” pero en el capítulo descriptivo no se evidencia que la composición comprenda vesículas que proceden de diferentes especies o cepas;
- en las Reivindicaciones 17, 18, 179, 180 el término “*al menos*” es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 17 y 179 mencionan que la cepa tiene al menos el 90% de la identidad de la secuencia 16S y/o CRISPR con la secuencia de nucleótidos de la cepa B 50329 de *Prevotella*, sin embargo, con un 90% de identidad hay una gran diversidad de cepas y las mismas no tienen sustento en el capítulo

descriptivo, tampoco es claro cuál es la región de CRISPR con la que se muestra dicha identidad;

- las Reivindicaciones 18 y 180 mencionan que la cepa tiene al menos el 99% de identidad de la secuencia 16S y/o CRISPR con la secuencia de nucleótidos de la cepa B 50329 de Prevotella, sin embargo, con un 99% de identidad con el 16S hay una gran diversidad de cepas y las mismas no tienen sustento en el capítulo descriptivo, tampoco es claro cual la región de CRISPR con la que se muestra dicha identidad;
- las Reivindicaciones 20 y 143 no son claras porque mencionan “administración oral mejorada”, lo cual no es una característica técnica ni de la composición ni del método reclamado;
- las Reivindicaciones 24, 32, 36, 40, 52, 57, 63, 66, 73, 78, 80 y 81 no son concisas porque comprenden un número extenso de agentes terapéuticos y antígenos y, por tanto, un número extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección;
- la Reivindicación 47 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 49 no es clara porque menciona “se selecciona del grupo que consiste en vaccinia, adenovirus, virus de ARN y viruela aviar con replicación defectuosa, virus de la viruela con replicación defectuosa, virus de la viruela del canario con replicación defectuosa, MVA con replicación defectuosa y adenovirus con replicación defectuosa” pero este grupo no corresponde a vectores sino a grupo de virus;
- las Reivindicaciones 70 y 80 hacen referencia a Avastin®, Zaltrap®, Nexavar®, Sutent®, Votrient®, Stivarga®, Cometriq™, Humira®, Enbrel®, Remicade®, Cimzia®, Simpom®, Kineret®, Rituxan®, MabThera®, Orencia®, RoActemra/Actemra®, TYSABRI®, Benlysta®/LymphoStat-B®, Arzerra®, que son marcas registradas que no definen el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre;
- en las Reivindicaciones 80 y 81, la expresión: "por ejemplo" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación;

- en las Reivindicaciones 138, 144 y 151 la expresión “menor o igual” es imprecisa, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica;
- la Reivindicación 142 menciona “Un método para generar una bacteria Prevotella modificada genéticamente, que comprende introducir en la bacteria Prevotella una modificación que da lugar a la producción de VE con una propiedad terapéutica mejorada por la bacteria Prevotella” pero no menciona si el método es in vivo o in vitro, dado que si es un método in vivo podría tratarse de una excepción de patentabilidad;
- las Reivindicaciones 132 a 151 y 153 carecen de suficiencia dado que mencionan un método para obtener una bacteria modificada de Prevotella que presenta una mayor producción de vesículas que solamente tiene la etapa de introducir una modificación en la bacteria, sin embargo, se trata de un método muy generalizado, por lo tanto, comprende un sinnúmero de opciones y condiciones para llegar a la bacteria modificada;
- las Reivindicaciones 160 a 174 carecen de suficiencia dado que menciona un método para generar una mayor producción de vesículas que solamente tiene una etapa que es “cultivar la bacteria Prevotella en condiciones de crecimiento que inducen 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 crecimiento bajo condiciones de estrés, por presencia de diversos antibióticos y reactivos químicos, mutagénesis con químicos, exposición a luz UV, entre otros;
- la Reivindicación 173 no es clara porque menciona “son de una cepa de bacterias Prevotella está libre” cuando debería ser “son de una cepa de bacterias Prevotella que está libre”;
- las Reivindicaciones 175 a 181 se refieren a “un biorreactor” pero este no está caracterizado de acuerdo con las características técnicas esenciales sino por su contenido;
- las Reivindicaciones 142 a 146 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;
- los nombres científicos en el capítulo reivindicatorio no se encuentran en cursiva;
- las Reivindicaciones 55, 82 a 131, 152, 155 a 157 y 159 no son patentables, toda vez que reclaman un método de tratamiento de una enfermedad por la

administración de la composición a un ser humano o reclaman un método in vivo o ex vivo lo que involucra el ensayo con el individuo;

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, 4, 6, 8, 9, 16, 20, 24, 32, 33, 36, 40, 47, 49, 52, 57, 63, 66, 72, 77, 80 a 181. 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*” y las referencias a marcas registradas. 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 las Reivindicaciones 1 y 2, por no especificar las especies de las vesículas extracelulares (VE) o de las bacterias, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho; toda vez que los Ejemplos respaldan claramente las VE y las bacterias de *Prevotella*.

De otra parte, en relación con la supuesta falta de claridad de las Reivindicaciones 10 a 12, 134, 135, 147, 148, 172, 173, 176 y 177 por hacer referencia a las tablas del Capítulo Descriptivo, respetuosamente me permito señalar que, con el único fin de acelerar el trámite, se modificaron las Reivindicaciones 10 a 12 para citar las SEQ ID NO de las proteínas enumeradas en las Tablas 1 o 2 y se eliminaron las Reivindicaciones 134, 135, 147, 148, 172, 173, 176 y 177.

Ahora bien, respecto a la supuesta falta de claridad de las Reivindicaciones 17, 18, 179 y 180, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho, ya que las reivindicaciones se refieren a VE bacterianas aisladas de *Prevotella*, incluidas las cepas que comprenden 90 % de identidad de secuencia 16S y/o CRISPR con la secuencia de nucleótidos de la cepa B 50329 de *Prevotella* (número de acceso NRRL B 50329). Por lo tanto, el alcance de estas reivindicaciones limita aún más el alcance de las reivindicaciones de las cuales dependen. En consecuencia, las reivindicaciones son claras.

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 señala que los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención; además, las Figuras 6A y 6B mencionan en el eje Y “incial” cuando debería ser “inicial”, así mismo, en el eje X menciona “CFU” cuando la sigla en español es “UFC”.

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 de *Prevotella* y, dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento “*Prado, R,*

*M., et al*”<sup>1</sup> (D1). Por lo tanto, el Despacho identifica tres (3) grupos diferentes de invenciones:

- Grupo inventivo 1: composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Prevotella histicola* B 50329 (NRRL B 50329), además de un compuesto terapéutico adicional o composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares y bacterias de *Prevotella histicola* B 50329 (NRRL B 50329), además un compuesto terapéutico adicional (Reivindicaciones 1 a 54 y 56 a 81, parcialmente).
- Grupo inventivo 2: composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la bacteria *Prevotella melanogenica*, además de un compuesto terapéutico adicional (Reivindicaciones 1, 10 a 12, 14, 17 a 19, 20 a 54 y 56 a 81, parcialmente).
- Grupo inventivo 3: composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares y bacterias de *Prevotella melanogenica*, además de un compuesto terapéutico adicional (Reivindicaciones 2 a 8, 10 a 13, 14, 15, 16, 17 a 19, 20 a 54 y 56 a 81, parcialmente).

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 un único grupo inventivo, 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 y nivel inventivo a la luz de los documentos “*Prado, R. M., et al. Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology*”<sup>2</sup> (D1), US8617536 (D2), “*Madeira, H. M., et al. Applied and Environmental Microbiology*”<sup>3</sup> (D3), “*Baart, G. J., et al. Vaccine*”<sup>4</sup> (D4), US7384645 (D5),

---

<sup>1</sup> Prado, R. M., et al., (2014). Protein content and activity of outer membrane vesicles produced by *Prevotella ruminicola* Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology.

<sup>2</sup> 2Prado, R. M., et al., (2014). Protein content and activity of outer membrane vesicles produced by *Prevotella ruminicola* Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology.

<sup>3</sup> Madeira, H. M., et al. (1997). Biochemical and mutational analysis of a gingipain-like peptidase activity from *Prevotella ruminicola* B (1)4 and its role in ammonia production by ruminal bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 63(2), 670–675.

<sup>4</sup> 5Baart, G. J., et al. (2007). Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease. *Vaccine*, 25(34), 6399–6408.

*De Waterbeemd et al. Vaccine*”<sup>5</sup> (D6), “*Takumi, S., et al. Free radical biology & medicine*”<sup>6</sup> (D7) y “*Teles, R. F. B*”<sup>7</sup> (D8).

Particularmente, el Despacho objeta las Reivindicaciones 1 a 18, 20, 132 a 138 a 142 a 154, 158 y 175 a 181 por supuestamente carecer de novedad en vista de D1 a D4 y las Reivindicaciones 21 a 54, 56 a 81, 139 a 141, 160 a 174 por supuesta falta de nivel inventivo en vista de D1, D3 y D5 a D8.

b- En respuesta a la supuesta falta de novedad y nivel inventivo, respetuosamente me permito llamar nuevamente la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Además, respetuosamente me permito afirmar que ninguno de los documentos D1 a D8 divulga o sugiere una composición farmacéutica que comprenda vesículas extracelulares (VE) de bacterianas *Prevotella* aisladas, conforme a las presentes reivindicaciones. En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones actualmente pendientes es novedoso con respecto al estado de la técnica citado.

D1 no es relevante, ya que estudia el efecto de las vesículas de la membrana externa en la degradación de las plantas. De otra parte, no hay ninguna sugerencia en D2 de que las VE estén presentes en el sobrenadante del cultivo divulgado. Específicamente, D2 establece que “*el sobrenadante de cultivo de P. histicola se recolectó centrifugando el cultivo de P. histicola*” sin mayor elaboración. D2 no especifica si el cultivo se centrifugó para permitir que solo sedimenten las células intactas sin que sedimenten también las VE. D2 tampoco probó nunca si el sobrenadante del cultivo contenía VE. Por lo tanto, no está claro a partir de la divulgación de D2 si las condiciones utilizadas para preparar el sobrenadante divulgado fueron aquellas que darían como resultado cualquier VE secretada (si están presentes en el cultivo) necesariamente presentes en el sobrenadante resultante (p. ej., en lugar de en el sedimento descartado). Además, D3-D4 no divulgan ni sugieren una composición farmacéutica que comprenda vesículas extracelulares (VE) de bacterianas *Prevotella* aisladas según las presentes reivindicaciones.

---

<sup>5</sup> De Waterbeemd et al. (2010). Improved OMV vaccine against Neisseria meningitidis using genetically engineered strains and a detergent-free purification process. *Vaccine*, 28(30), 4810 – 4816.

<sup>6</sup> Takumi, S., et al. (2008). Oxygen induces mutation in a strict anaerobe, *Prevotella melaninogenica*. *Free radical biology & medicine*, 44(10), 1857–1862.

<sup>7</sup> 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.

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones modificadas es inventivo sobre el estado de la técnica citado. Por lo tanto, respetuosamente considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

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.