

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

Señores
EVELO BIOSCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PREVOTELLA”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/050212
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de septiembre de 2018.
PRIORIDAD: US 62/556,020 8 de septiembre de 2017.
US 62/632,859 20 de febrero de 2018.
US 62/668,556 8 de mayo de 2018.

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación del capítulo reivindicatorio y el capítulo descriptivo de la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de noviembre de 2022 bajo el número N° NC2020/0004232, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Certificado de depósito de material biológico

La solicitud no contiene la copia del certificado de depósito de material biológico y la invención corresponde a un producto o procedimiento relativo a dicho material, específicamente de la cepa de *Prevotella histicola* B 50329 (NRRL B 50329) cuyas vesículas y bacterias están comprendidas en la composición reclamada en la presente solicitud.

Por lo anterior, se le requiere allegar el documento faltante para dar cumplimiento a lo establecido por el literal j) artículo 26 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.2.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. 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 que mejore el efecto de tratamientos anticancerígenos e inmunomoduladores.

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

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

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo el número N° NC2020/0004232 presentado el 25 de noviembre de 2022.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

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

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE VESÍCULAS EXTRACELULARES BACTERIANAS DE *PREVOTELLA*".

5.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona "*Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas de Prevotella aisladas.*" pero no mencionan la especie ni la cepa de *Prevotella*. Se sugiere incluir las especies *Prevotella histicola* con número de depósito y *Prevotella melanogenica*, de las cuales se aíslan las vesículas de la invención de acuerdo con lo sustentado en el capítulo descriptivo, teniendo en cuenta que el efecto no puede atribuirse a las vesículas extracelulares de cualquier cepa y especie de *Prevotella*.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona una serie de porcentajes indicando que de las VE en la composición farmacéutica dichos porcentajes corresponden a VE de *Prevotella*, pero no es claro el restante de vesículas en la composición a qué corresponden. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 3 no es clara porque menciona una serie de porcentajes indicando que de las proteínas totales de las VE en la composición farmacéutica dichos porcentajes corresponden a proteínas de VE de *Prevotella*, pero no es claro el restante de proteínas de vesículas en la composición a qué corresponden. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

La reivindicación 4 no es clara porque menciona una serie de porcentajes indicando que de los lípidos totales de las VE en la composición farmacéutica dichos porcentajes corresponden a lípidos de VE de *Prevotella*, pero no es claro el restante de lípidos de vesículas en la composición a qué corresponden. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 5 a 7 y 9 a 11 no son claras porque menciona “*las VE de Prevotella y las bacterias Prevotella son de una cepa de bacterias Prevotella*” pero tienen dependencia con la reivindicación 1, la cual menciona que la composición comprende vesículas extracelulares únicamente y en ningún momento menciona que la composición comprenda bacterias también. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona la expresión “*sustancialmente libre*” pero no es claro a qué se refiere la misma. Se sugiere eliminar la palabra “*sustancialmente*”.

La reivindicación 8 no es clara porque menciona “*la composición comprende bacterias vivas, muertas o atenuadas*” pero la reivindicación 2 de la cual depende indica que la composición comprende vesículas extracelulares y no bacterias. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 12 no es clara ni tiene sustento porque menciona 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 histicola*, 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. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad de la cepa reclamada con la región del gen 16s y CRISPR de la cepa de *Prevotella histicola* B 50329.

La reivindicación 13 no es clara ni tiene sustento porque menciona 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 histicola*, 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 cuál es la región de CRISPR con la que se muestra dicha identidad. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad de la cepa reclamada con la región del gen 16s y CRISPR de la cepa de *Prevotella histicola* B 50329.

Las reivindicaciones 56 y 57 no tienen sustento porque mencionan que la composición comprende un prebiótico, pero esto no está mencionado en la descripción inicialmente presentada. Se sugiere restringir la materia a aquellas composiciones que se encuentran debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo.

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

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° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Prado, R. M., et al. Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology.	“Protein content and activity of outer membrane vesicles produced by <i>Prevotella ruminicola</i> ”	Junio de 2014
D2	US8617536B2	“ <i>Prevotella histicola</i> preparations and the treatment of autoimmune conditions”	31 de diciembre de 2013
D5	US7384645B2	“Outer membrane vesicles from gram negative bacteria and use as a vaccine”	10 de junio de 2008

D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares aisladas de la cepa ATCC19189 de *Prevotella ruminicola* y buffer TM, donde la composición está libre de células y de contaminación (Pág. 2. Secciones – Materials and Methods y Results, Figs. 1 y 6 a 9).

D2² divulga una composición farmacéutica que comprende células de la cepa B 50329 (NRRL 50329) de *Prevotella histicola* y que está diseñada para su administración oral para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y artritis reumatoidea e inflamación (Pág. 17, summary, Reivs. 1 a 18).

D5³ divulga una composición farmacéutica que comprende vesículas bacterianas extracelulares obtenidas desde bacterias del género *Neisseria* y compuestos biológicamente activos, además de métodos para elaboración de dichas composiciones (Reivs. 1 a 4, Págs. 7 a 9, Abstract).

7. Examen de Patentabilidad

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

7.1. Novedad

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° NC2020/0004232 del 25 de noviembre de 2022) se refiere a: “Una composición farmacéutica que comprende vesículas extracelulares (VE) bacterianas de *Prevotella* 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 vesículas extracelulares (VE) de bacterianas <i>Prevotella</i> aisladas.	Una composición farmacéutica que comprende (Pág. 2, sección – materials and method. Results). vesículas extracelulares (VE) aisladas de bacterias de <i>Prevotella</i> (todo el documento).

¹Prado, R. M., et al., (2014). Protein content and activity of outer membrane vesicles produced by *Prevotella ruminicola* Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology. Recuperado desde: https://www.researchgate.net/publication/305315761_Protein_content_and_activity_of_outer_membrane_vesicles_produced_by_Prevotella_ruminicola

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/25/85/85/517dfd492635f2/US8617536.pdf>

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/6c/fa/0e/9637a5e6a1cf63/US7384645.pdf>



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

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 comprende buffer TM donde el rendimiento de las vesículas como peso seco fue de 1,05% cuando se partió de un cultivo en medio Hobson’s M2 o 0,97% cuando se partió de buffer TM, así mismo, dichas vesículas pueden ser inmunomarcadas con oro para fosfatasa alcalina y se obtuvieron en una composición limpia y libre de células (Pág. 2, sección – results, Figs. 6 a 10). D1 también divulga un método de obtención de las vesículas que involucra el cultivo de la cepa de *Prevotella ruminicola* ATCC19189, centrifugación, filtración y ultracentrifugación (Fig. 1).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 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 dependiente 5 (Radicado N° NC2020/0004232 del 25 de noviembre de 2022) se refiere a: *“La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde las VE de Prevotella y las bacterias Prevotella son de una cepa de bacterias Prevotella que comprende una o más proteínas que comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-41. (...)”*. 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 18).
vesículas extracelulares (VE) de bacterianas <i>Prevotella</i> aisladas.	Sobrenadantes de cultivo de la cepa <i>Prevotella histicola</i> B 50329 (Págs. 17 y 18, Reivs. 1 a 18).
Donde las VE de <i>Prevotella</i> y las bacterias <i>Prevotella</i> son de una cepa de bacterias <i>Prevotella</i> que comprende una o más proteínas que comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-41.	Células de la bacteria <i>Prevotella histicola</i> B 50329 (Págs., 17 y 18, Reivs. 1 a 18).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 5 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que la composición comprende el sobrenadante del cultivo de la cepa *Prevotella histicola* B 50329 y las células de dicha cepa que pueden estar vivas, muertas o atenuadas en una concentración 1×10^7 a 1×10^{11} UFC, diseñada para su administración oral (Pág. 18, Col. 3).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 14 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 15 (Radicado N° NC2020/0004232 del 25 de noviembre de 2022) se refiere a: *“La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, donde la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D5
Una composición farmacéutica que comprende	Una composición farmacéutica que comprende (Reivs. 1 a 18).	Una composición farmacéutica que comprende (Reivs. 1 a 4).
vesículas extracelulares (VE) de bacterianas <i>Prevotella</i> aisladas.	Sobrenadantes de cultivo de la cepa <i>Prevotella histicola</i> B 50329 (Págs. 17 y 18, Reivs. 1 a 18).	vesículas extracelulares (VE) bacterianas aisladas (Reivs. 1 a 4).
Donde la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.	No menciona	en la que la composición comprende además un compuesto terapéutico adicional (Págs. 6 y 7, Sección, detailed description of the invention; Pág. 8, Col. 8).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende el sobrenadante del cultivo de la cepa *Prevotella histicola* B 50329 y las células de dicha cepa que pueden estar vivas, muertas o atenuadas en una concentración 1×10^7 a 1×10^{11} UFC, diseñada para su administración oral (Pág. 18, Col. 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y la composición divulgada en D2, consiste en que comprende un agente terapéutico adicional.

No hay evidencia de que el incluir un agente terapéutico adicional en la composición de *Prevotella* proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que una composición de vesículas extracelulares de *Prevotella* que permite reducir los síntomas de condiciones de inflamación y autoinmunes ya había sido prevista en dicho documento (Ejemplos 1 a 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 para proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir un agente terapéutico adicional en una composición de vesículas extracelulares bacterianas ya está descrito en D5 que se refiere a una composición farmacéutica que comprende vesículas bacterianas extracelulares obtenidas desde bacterias del género *Neisseria* y compuestos biológicamente activos, además de métodos para elaboración de dichas composiciones (Reivs. 1 a 4, Págs. 7 a 9, Abstract).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un agente terapéutico adicional como lo enseña D5 en la composición de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Además, D5 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. 5 y Pág. 8, Col. 8).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 60 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Prado, R, M., et al. Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology.	1 a 4	Novedad
D2	US8617536B2	5 a 14	Novedad
		15 a 60	Nivel inventivo
D5	US7384645B2	15 a 60	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por falta de claridad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “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 (...)

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” (...).

(...) “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” (...)

(...) “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



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continúa siendo pertinente, en la medida que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo el número N° NC2020/0004232 el 25 de noviembre de 2022 en la reivindicación 1 reclama vesículas extracelulares de *Prevotella* pero no menciona cuál es la especie ni la cepa reclamada y no es posible extrapolar los efectos a cualquier tipo de vesícula de cualquier especie del género *Prevotella* como lo indica el capítulo descriptivo, así mismo, las reivindicaciones 12 y 13 mencionan que la cepa de la cual provienen las vesículas tienen un 90% o 99% de identidad con la región de 16S y/o CRISPR de la cepa de *Prevotella histicola* cepa B 50329 pero existen muchas cepas de varias especies de *Prevotella* con dichos porcentajes de identidad de las regiones 16S y/o CRISPR, las cuales no han sido exploradas por el solicitante y por tanto no puede extrapolarse los efectos a cualquier vesícula proveniente de cualquier cepa de *Prevotella* como se evidencia en los ejemplos del capítulo descriptivo. Así mismo, el capítulo reivindicatorio en las reivindicaciones dependientes indica que la composición comprende bacterias, pero la reivindicación independiente reclama una composición que únicamente comprende vesículas extracelulares. De esta forma, el capítulo reivindicatorio carece de claridad como se indica en el numeral 5.2 del presente oficio.

Argumentos frente a las objeciones por novedad y nivel inventivo

El solicitante argumenta que “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” (D1), US8617536 (D2), “Madeira, H. M., et al. Applied and Environmental Microbiology” (D3), “Baart, G. J., et al. Vaccine” (D4), US7384645 (D5), De Waterbeemd et al. Vaccine” (D6), “Takumi, S., et al. Free radical biology & medicine” (D7) y “Teles, R. F. B” (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 in 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 in 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*



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

*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.*

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”.

Se aclara que, al capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo el número N° NC2020/0004232 el 25 de noviembre de 2022 se le trasladaron los documentos D1, D2 y D5, donde se evidenció que presenta aún objeciones por novedad y nivel inventivo como se indica en el numeral 7 del presente oficio.

Debe mencionarse que la reivindicación independiente 1 debería contener todas las características técnicas esenciales de la composición, dado que como se encuentra redactada no es posible distinguirla del estado de la técnica, ya que el documento D1 sí reclama una composición que comprende vesículas extracelulares de una cepa de *Prevotella* que es justo lo que reclama la invención, de esta forma dicha reivindicación y las dependientes 2 a 4 carecen de novedad.

En tanto, D2 reclama una composición que comprende tanto las bacterias como el sobrenadante y es claro que una persona normalmente versada en la materia conoce que el sobrenadante comprende las vesículas, en este caso, las dos fracciones son incluidas (Págs. 17 y 18, Reivs. 1 a 18) y por tanto se espera que la composición de D2 comprenda tanto las bacterias como las vesículas extracelulares, teniendo en cuenta, además, que se trata de la misma cepa bacteriana que se reclama en el capítulo reivindicatorio (*Prevotella histicola* cepa B 50329), por tanto, las reivindicaciones 5 a 14 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de D2 como se indica en el numeral 7.1 del presente oficio.

Finalmente, las reivindicaciones 15 a 60 carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D5 como se indica en el numeral 7.2 del presente oficio, en primer lugar porque la reivindicación 15 menciona que la composición que comprende las vesículas de *Prevotella* también comprende un agente terapéutico contra el cáncer, pero D2 ya divulgaba una composición que comprende VE de *Prevotella* (Pág. 18, Col. 3), en tanto D5 divulga una composición farmacéutica que comprende VE de *Neisseria* y un agente terapéutico adicional (Págs. 6 y 7, Sección, detailed description of the invention; Pág. 8, Col. Der), por tanto, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un agente terapéutico como los que enseñan en D5 en la composición de D2 para así llegar a la composición reclamada en la solicitud, por lo cual se considera obvia. Así mismo, la adición de un agente terapéutico en la composición reclamada en la solicitud no es demostrada en el capítulo descriptivo y no se evidencia que exista un efecto de dicha combinación. Así las cosas, el capítulo reivindicatorio carece de novedad y nivel inventivo.

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

Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

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° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0004232		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/050212		10 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08/09/2017				X					
Solicitante									
EVELO BIOSCIENCES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 60					
Palabras clave utilizadas				Bacterial extracellular vesicles, <i>Prevotella</i> , pharmaceutical composition, <i>Prevotella histicola</i> , <i>Prevotella melanogenica</i> , cancer, cancer therapeutic, SEQ ID NO: 1 a 69.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 14/195, C12R 1/01, A61K 35/74, C12N 1/20				
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⁾		
ISA/ EPO	WO2014196913A1	11/12/2014	-	-			A		
	WO2011053653A2	05/05/2011	-	-			A		
	Stubbs, S., <i>et al.</i>	04/06/2002	-	-			A		
	Bouallagui, H., <i>et al</i>	01/05/2004	-	-			A		
	US5674733A	07/10/1997	-	-			A		
EPO	Giri, P. K., & Schorey, J. S.	18/06/2003	-	-			A		
	Park, S. B., <i>et al.</i>	08/03/2011	-	-			A		
	Chatterjee, D., & Chaudhuri, K.	08/02/2013	-	-			A		
	Norheim, G., <i>et al</i>	21/09/2015	-	-			A		
PATBASE	WO2014122232	14/08/2014	-	-			A		
	US20160120818	05/05/2016	-	-			A		
	CA2949644	26/11/2015	-	-			A		
	US20160095941	07/04/2016	-	-			A		
	US20100015212	21/01/2010	-	-			A		
	WO2016140540	09/06/2016	-	-			A		
	US20060166344	27/07/2006	-	-			A		
	US7384645	10/06/2008	15 a 60	Abstract, Reivs. 1 a 4, Págs. 7 a 9			Y		
	US20080063665	13/03/2008	-	-			A		
US7628995B2	08/12/2009	-	-			A			



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

	US20120213833	23/08/2012	-	-	A
	US20160113972	28/04/2016	-	-	A
	US20160143961	26/05/2016	-	-	A
	US2012159658	21/06/2012	-	-	A
	US20070087017	19/04/2007	-	-	A
	US6812023	02/11/2004	-	-	A
	US20120213833	23/08/2012	-	-	A
	US20160113972	28/04/2016	-	-	A
	US20050100559	12/05/2005	-	-	A
	US20130065861	14/03/2013	-	-	A
	US20150152484	04/06/2015	-	-	A
	US20160113972	28/04/2016	-	-	A
	US20160120818	05/05/2016	-	-	A
	US20130017219	17/01/2013	-	-	A
	US20100015212	21/01/2010	-	-	A
	US2016143961AA	26/05/2016	-	-	A
	US2012213833AA	23/08/2012	-	-	A
	US2016113972AA	28/04/2016	-	-	A
	CN106446599A	22/02/2017	-	-	A
	US2014328803AA	06/11/2014	-	-	A
	US2014328803AA	06/11/2014	-	-	A
	US2017191998AA	06/07/2016	-	-	A
GOOGLE	Prado, R. M., <i>et al.</i> ,	06/2014	1 a 4	Todo el documento	X
	Teles, R. F. B	2016	-	-	A
	Beem, J. <i>et al.</i>	04/1998	-	-	A
EPO/ GOOGLE	Macdonald, I. A., & Kuehn, M. J.	07/2013	-	-	A
PUBMED	Muraca, M., <i>et al.</i>	05/2015	-	-	A
	Kang, C. S., <i>et al.</i>	24/10/2013	-	-	A
PUBMED/ SCIENCE DIRECT	Kim, J. H., <i>et al.</i>	04/2015	-	-	A
	de Waterbeemd <i>et al.</i>	05/07/2010	-	-	A
PUBMED/ GOOGLE	Madeira, H. M., <i>et al.</i>	02/1997	-	-	A
	McBroom, A. J., & Kuehn, M. J.	06/2007	-	-	A
	Klimentová, J., & Stulík, J	01/2015	-	-	A
	Takumi, S., <i>et al.</i>	15/05/2008	-	-	A
	Chutkan, H., <i>et al.</i>	2013	-	-	A
	Bitto, N. J., & Kaparakis-Liaskos, M.	16/06/2017	-	-	A
	Labbé, S., & Grenier, D.	07/1995	-	-	A
GOOGLE/ PATBASE	US8617536	31/12/2013	5 a 14	Págs. 17 y 18, Reivs. 1 a 18	X
			15 a 60	Págs. 17 y 18, Reivs. 1 a 18, ejemplos 1 a 3.	Y



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

GOOGLE PATENTS	WO2014152484	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.		Prado, R. M., et al., (2014). Protein content and activity of outer membrane vesicles produced by <i>Prevotella ruminicola</i> Conference: Rowett-INRA 2014 Gut Microbiology.			
		Madeira, H. M., et al. (1997). Biochemical and mutational analysis of a gingipain-like peptidase activity from <i>Prevotella ruminicola</i> B(1)4 and its role in ammonia production by ruminal bacteria. <i>Applied and environmental microbiology</i> , 63(2), 670–675			
		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.			
		Baart, G. J., et al. (2007). Scale-up for bulk production of vaccine against meningococcal disease. <i>Vaccine</i> , 25(34), 6399–6408.			
		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.			
		de Waterbeemd et al. (2010). 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.			
		Takumi, S., et al. (2008). Oxygen induces mutation in a strict anaerobe, <i>Prevotella melaninogenica</i> . <i>Free radical biology & medicine</i> , 44(10), 1857–1862.			
		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.			
		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.			
		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.			
		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.			
		Bitto, N. J., & Kaparakis-Liaskos, M. (2017). The Therapeutic Benefit of Bacterial Membrane Vesicles. <i>International journal of molecular sciences</i> , 18(6), 1287.			
		Labbé, S., & Grenier, D. (1995). Characterization of the human immunoglobulin G Fc-binding activity in <i>Prevotella intermedia</i> . <i>Infection and immunity</i> , 63(7), 2785–2789.			
		Kang, C. S., et al. (2013). Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially <i>Akkermansia muciniphila</i> , protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. <i>PloS one</i> , 8(10), e76520.			
		Beem, J. et al. (1998). Identification of hemolytic activity in <i>Prevotella intermedia</i> . <i>Oral microbiology and immunology</i> , 13(2), 97–105.			
		Stubbs, S., et al. (1999). Effect of environmental haemin upon the physiology and biochemistry of <i>Prevotella intermedia</i> R78. <i>Letters in applied microbiology</i> , 29(1), 31–36.			
		Bouallagui, H., et al. (2004). Microbial monitoring by molecular tools of a two-phase anaerobic bioreactor treating fruit and vegetable wastes. <i>Biotechnology Letters</i> , 26, 857 – 862,			
		Giri, P. K., & Schorey, J. S. (2008). Exosomes derived from <i>M. Bovis</i> BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4+ and CD8+ T cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . <i>PloS one</i> , 3(6), e2461.			
		Park, S. B., et al. (2011). Outer Membrane Vesicles as a Candidate Vaccine against Edwardsiellosis. <i>Plos One</i> , 6 (3), e17629.			
		Chatterjee, D., & Chaudhuri, K. (2013). <i>Vibrio cholerae</i> O395 outer membrane vesicles modulate intestinal epithelial cells in a NOD1 protein-dependent manner and induce dendritic cell-mediated Th2/Th17 cell responses. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 288(6), 4299–4309.			
		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.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del		



Oficio N° 20323 de 12 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004232

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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.	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. “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: (04/12/2022)	

