

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0001263

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIÓN QUE
COMPRENDE LA BACTERIA *BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS* SSP.
LACTIS CEPA ATCC PTA-125097”**

Solicitante: EVELO BIOSCIENCES, INC.

Nuestra Ref.: P2020/000025

RESPUESTA AL OFICIO No. 16312, NOTIFICADO EL 07 DE OCTUBRE DE 2022
(SEGUNDO 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 prorrogación 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 13 de septiembre de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 4, 8, 9 y 18 a 20;
 - se introducen las nuevas Reivindicaciones 10 y 14, las cuales encuentran soporte en las páginas 1757 y 1758 del Capítulo Descriptivo;
 - las nuevas Reivindicaciones 3 a 9, 11 a 13 y 15 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 7 y 10 a 17;
 - en la Reivindicación 1 se limita la cepa bacteriana a “*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097)”;
- y se introduce la expresión

- “y un vehículo farmacéuticamente aceptable”, lo cual encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 2 se elimina la expresión “que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable”; y se introduce la expresión “en donde la composición está formulada para administración oral”, lo cual encuentra soporte en la página 1840 del Capítulo Descriptivo;
 - en la nueva Reivindicación 5 se eliminan las expresiones “en donde la composición bacteriana comprende un recubrimiento entérico, opcionalmente” y “aproximadamente”;
 - en la nueva Reivindicación 6 se elimina la expresión “sustancialmente”;
 - en las nuevas Reivindicaciones 7 a 9 se elimina la expresión “no menos que”;
 - 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 éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 18 a 20 no pueden ser consideradas una invención dado que la solicitud no describe cómo se obtuvo la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* PTA-125097, por lo que podría corresponder a material biológico tal como se encuentra en la naturaleza, además, el preámbulo “inóculo de biorreactor” no es una característica que lo distinga de lo que se encuentra en la naturaleza dado que lo que está reclamando en dichas reivindicaciones es la cepa como tal; así mismo, el alcance de esas reivindicaciones incluye otras cepas de *B. animalis ssp. lactis* tal como se encuentran en la naturaleza;
- la Reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona “en donde la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* es una cepa que tiene no menos que un 99% de identidad de secuencia genómica con *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) [...]”, pero si se está reclamando la cepa ATCC PTA-125097 de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, el porcentaje de identidad debería ser del 100%, dado que, las variaciones en

nucleótidos de los genes evidencian que no son la misma cepa y no sería posible extrapolar los efectos a cualquier cepa; así mismo, no se reconocería cuál es la cepa reclamada dado que existen diferentes cepas de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* reportadas en el arte previo que tienen al menos un 99% de identidad de secuencia genómica con la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* ATCC PTA-125097 y los nucleótidos mencionados en las posiciones respectivas; además, no existe sustento para incluir otras cepas en la composición diferentes a ATCC PTA-125097 de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*;

- en las Reivindicaciones 1, 3, 8, 9 y 11 a 13 el término “no menos” es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- la Reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona “donde la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* es una cepa que comprende no menos que un 99,9 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (Número de depósito ATCC PTA-125097)”, pero si se está reclamando la cepa ATCC PTA-125097 de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* el porcentaje de identidad debería ser del 100%, dado que, las variaciones en nucleótidos de los genes evidencian que no son la misma cepa y no sería posible extrapolar los efectos a cualquier cepa que presente dicho porcentaje de identidad;
- la Reivindicación 7 no es clara porque el término “aproximadamente” es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 8 y 9 carecen de sustento porque no está probada la obtención de composiciones que comprendan otras cepas de bacterias diferentes a *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* y, específicamente, diferentes a la cepa depositada con número ATCC PTA-125097, de manera que los porcentajes de 50% o 90% de bacterias en la composición no son a lugar, ya que el 100% debe corresponder a dicha cepa;
- la Reivindicación 10 no es clara porque menciona “donde sustancialmente todas las bacterias” pero el término “sustancialmente” no es claro.

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 indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron completamente las Reivindicaciones 3, 4, 8, 9 y 18 a 20; asimismo, con el único fin de facilitar el trámite, se eliminaron las expresiones “no menos”, “aproximadamente” y “sustancialmente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, considero completamente superada cualquier objeción frente a las mismas.

ii) Ahora bien, en relación con la supuesta falta de claridad y soporte de las Reivindicaciones 1 y 3, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se limitó a la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, tal como lo reconoció el Despacho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado se refiere a composiciones bacterianas que se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo y se distinguen de lo existente en la naturaleza.

iii) Así las cosas, y en vista de las modificaciones presentadas, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, ya que una persona medianamente versada en la materia puede comprender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada.

3. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 17 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos “*Synbiotic intervention of Bifidobacterium lactis and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats*”¹ (D3) y “*Comparative genomics of Bifidobacterium animalis subsp. Lactis reveals a strict monophyletic bifidobacterial taxon*”² (D4), y la patente WO2016/196605.

El Despacho considera a D3 como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende al menos una cepa probiótica bacteriana de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* y el almidón resistente, donde la bacteria se encuentra liofilizada a una concentración de 1×10^{11} UFC/gramo y se administra en la dieta de ratas en una proporción de un gramo por cada 100 gramos de dieta (abstract, Tabla 1). Esta composición tiene actividad antitumoral mostrada en disminución de la incidencia y multiplicación de neoplasma de colon en un 50% en relación con ratas que no recibieron la composición en la dieta (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección - Results, Tabla 2).

¹ Leu, R. K., et al. (2010). Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis*, 31(2), 246–251.

² Milani, C., et al. (2013). Comparative genomics of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* reveals a strict monophyletic bifidobacterial taxon. *Applied and environmental microbiology*, 79(14), 4304–4315.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y la composición divulgada en D3, consiste en que la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* número de depósito ATCC PTA-125097. Además, el Despacho considera que no hay evidencia de que el incluir específicamente la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* de la solicitud la cual comprende al menos un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* ATCC PTA-125097 proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una composición que comprende una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* con actividad antitumoral ya había sido prevista en dicho documento (Abstract, Págs. 247 y 248, Sección - Results, Tabla 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar la composición de D3 para proporcionar una composición alternativa?”

Sin embargo, cepas de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* que tienen al menos un 99,7 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097), ya están divulgadas en D4 que se refiere a un estudio de comparación genómica de cepas de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* que revela una naturaleza estrechamente relacionada e isogénica de todos los *B. animalis subsp. lactis*, con genoma completo reportado, lo que sugiere fuertemente una estructura pangenómica cerrada de este grupo bacteriano (Abstract, tabla 1). Esto puede evidenciarse, dado que las cepas bacterianas de la especie *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* reportadas en D4 tienen al menos un 99,7 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* ATCC PTA-125097 (alineamiento 1 realizado vía JSpeciesWS para las cepas reportadas en la base de datos del NCBI bajo los números de acceso CP004053, CP001515, NC_017867, NC_017866 y CP001853) (tabla 1). Donde, la cepa de *B. animalis subsp. lactis* BI12 comprende en su genoma una C en la posición 814 y una C en la posición 533; en tanto que la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* BI-04 acceso en el genbank CP001515 comprende una C en la posición 305 (alineamiento 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* con al menos un 99 % de identidad en la secuencia de nucleótidos con la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* ATCC PTA-125097 que además comprenda en su genoma uno o más de: una C en la posición que

corresponde a la posición 301 de un gen *glcU*, una C en la posición 814 de un gen *glcU*, una C en la posición 574 de un gen *nnr*, una C en la posición 533 de un gen *ykoE_1*, una G en la posición 49 de un gen *tcrY*, una delección de la base en la posición 199 de un gen *dac*, una A en la posición 547 de un gen *rdgB*, y una delección de las bases en las posiciones 183-184 de un gen *oxc_1* como alguna de las cepas de D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona que los cambios en la base de nucleótidos puede ser delecciones o inserciones o SNPs pudiéndose presentar dichos cambios para un gen o varios en una misma cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (Tabla 2, Fig. 6). Además, dichos genes que presentan cambios están relacionados con su actividad como su aplicación en salud humana (Pág. 4311, Sección - Evaluation of *B. animalis subsp. lactis* intraspecific variable genome regions y Pág. Págs. 4311 a 4313, Sección - The *B. animalis subsp. lactis* pan-genome). Donde se identificaron 47 SNPs, y delecciones e inserciones (Abstract, Págs. 4310 y 4311, Sección - SNP analyses of the *B. animalis subsp. lactis* genomes, Tabla 2, Fig. 6). Estos SNPs están asociados a diferentes genes como el caso de *miaA* en la cepa de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* B112 y el cual puede ser responsable de la reducción de la resistencia a la tetraciclina en comparación con las de otras cepas *B. animalis subsp. lactis* (Pág. 4313, Conclusions).

Las Reivindicaciones dependientes 2 a 3 y 8 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

b- En respuesta a la supuesta falta de nivel inventivo, me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto; particularmente, me permito señalar que la Reivindicación 1 incorpora la materia reclamada en la antigua Reivindicación 4 y, expresamente, menciona la cepa *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (número de depósito ATCC PTA-125097); asimismo, el Despacho reconoció que la antigua Reivindicación 4, que mencionaba la cepa indicada, era inventiva. En consecuencia, las referencias citadas por el Despacho, consideradas individualmente o en combinación, no divulgan o sugieren una composición bacteriana como la reivindicada en la presente solicitud, ni los efectos técnicos de las mismas. Por lo tanto, respetuosamente solicito el retiro de la objeción y que el nivel inventivo de las reivindicaciones sea reconocido.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su segundo examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y, por lo tanto, 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;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.