

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

65
67

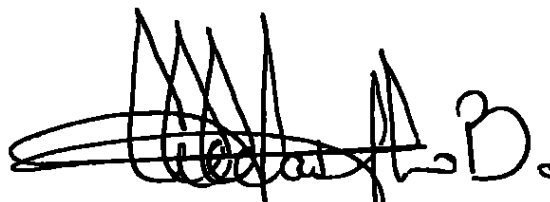
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 4-017688 00000003 Folios: 2
Fecha (AMD): 2005-03-12 14:30:59
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 4-017688
Solicitud de Patente nombre de
KRAFT FOODS HOLDINGS, INC

Como es de conocimiento de su Despacho, el extracto de esta solicitud se publicó en la Gaceta No. 549 del 28 de febrero de 2005 y para dar cumplimiento al artículo 44 de la Decisión 486, pido se rinda el concepto sobre patentabilidad de la invención, por lo que acompaño el recibo No. 5/60740 por concepto de la tasa respectiva.

Atentamente,


JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04- 17688

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION ,

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 549 DE

FECHA 28 DE FEBRERO DE 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 27 DE MAYO DE 2005.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO X

72
20

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C.

Doctor
Jerónimo Castillo Bonilla
Apoderado

Oficio No. **07925**

**REFERENCIA: Radicación No. 04-17688
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios 015**

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS.

- Capítulo descriptivo: folios 9 al 11
- Capítulo reivindicatorio: folios 12 al 15

Se acepta reivindicación de prioridad US 10/377.541 del 28 de Febrero de 2003

2. OBJETO DE LA INVENCION.

Título: "Complejos minerales de ácido lactobiónico y método de usarlos para fortificación mineral de productos alimenticios".

La Invención se refiere a :

- Un complejo mineral de ácido lactobiónico que comprende ácido lactobiónico, una fuente mineral, y un ácido comestible; en donde el complejo mineral se prepara mezclando ácido lactobiónico, la fuente mineral y el ácido comestible en una solución acuosa y en donde el complejo mineral puede incorporarse en un producto alimenticio o bebida para proveer alrededor de 5 a 200% del valor diario actual recomendado en los Estados Unidos del mineral por tamaño de porción única del producto alimenticio o bebida.
- La fuente mineral del complejo es un hidróxido mineral, carbonato mineral, un óxido mineral o mezclas de los mismos y el ácido comestible es ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido málico, ácido glucónico, ácido tartárico, fumárico, atípico, succínico, ascórbico, fosfórico o mezclas de los mismos.
- El complejo mineral se prepara mezclando alrededor de 5 a alrededor de 95% de ácido lactobiónico; alrededor de 1 a alrededor de 50% de la fuente mineral y alrededor de 1 a alrededor de 50% del ácido comestible en la solución acuosa.
- El mineral del complejo es calcio, magnesio, potasio, sodio, hierro, cinc, cobre, cromo, selenio, manganeso o mezclas de los mismos.
- Un producto alimenticio o bebida fortificado con mineral que comprende alrededor de 0.2 a alrededor de 20 por ciento de complejo de ácido lactobiónico que incluye ácido lactobiónico, una fuente mineral y un ácido comestible; en donde

el complejo mineral se prepara mezclando ácido lactobiónico; la fuente mineral y el ácido comestible en una solución acuosa y en donde el complejo mineral puede incorporarse en un producto alimenticio o bebida para proveer alrededor de 5 a alrededor de 200% del valor diario actual recomendado en los Estados Unidos del mineral, por tamaño de porción única del producto alimenticio o bebida.

Clasificación Internacional de Patentes: A23L 2/02 y A23L 1/304.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

De acuerdo a la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina en su Artículo 30.- *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*; se hacen las siguientes observaciones al capítulo reivindicatorio:

En términos de patentes se presentan dos categorías de reivindicaciones las que se refieren a producto y las que se refieren a procedimiento; las cuales pueden ser presentadas en una solicitud de patente a manera de reivindicaciones independientes. En la reivindicación 1 de la presente solicitud, se encuentran presentes en una misma reivindicación Independiente un producto, que en este caso es el complejo mineral de ácido lactobiónico, la preparación de dicho producto y el uso que se da al complejo. Por lo tanto, la materia que se encuentra en esta reivindicación no se encuentra discriminada de una manera adecuada para la presentación de una solicitud de patentes; de esta forma la solicitud no presenta claridad ni concisión de la forma en la que se encuentra presentada esta reivindicación.

La materia contenida en las reivindicaciones 2, 4, 5 ,9, 10 y 12; se encuentra definiendo los componentes del complejo mineral de ácido lactobiónico y las proporciones en las cuales se encuentran; por lo tanto el contenido de estas reivindicaciones debería presentarse en la reivindicación 1 con el fin de definir claramente el complejo mineral de ácido lactobiónico por medio de los compuestos que lo conforman así como por las proporciones en las cuales se encuentran tales componentes.

Las reivindicaciones 3 y 4 se encabezan como " el complejo mineral de ácido lactobiónico" pero en el preámbulo se presenta la preparación de dicho complejo por medio de una mezcla de los componentes. El preámbulo de estas reivindicaciones se encuentra referido al producto mientras que la parte característica se refiere a la preparación del complejo mineral. Tal como se encuentran presentadas estas reivindicaciones no se encontrarían definiendo el complejo ya que, en términos de patentes, los productos son definidos por los componentes que contengan y las proporciones en las que estos se encuentren.

Las reivindicaciones 6,7 y 8 se encuentran presentando la misma materia ya que definen el componente mineral del complejo lactobiónico. Las dependencias presentadas en la reivindicaciones 7 y 8 ; no se encuentran formuladas de una manera correcta ya que hacen referencia a las reivindicaciones 3 y 4 en las cuales se presenta la preparación del complejo lactobiónico por medio de una mezcla de los componentes. En términos de patentes, una reivindicación de producto no puede presentar dependencia con una reivindicación de procedimiento ya que se estarían presentando falsas dependencias. De igual forma ocurre con la dependencia presentada para reivindicación 11.

74
72

En el capítulo descriptivo no se encuentran ejemplos de ensayos en los cuales se garantice que la composición reivindicada provee alrededor del 5 a 200% del valor diario recomendado para minerales en los estados Unidos. Por lo tanto, las reivindicaciones no se encuentran lo suficientemente sustentadas en la descripción.

Las reivindicaciones 13 a 20 se refieren a un producto alimenticio o bebida que se fortifica con el complejo mineral de ácido lactobiónico. Estas reivindicaciones hacen referencia al uso que se tiene del complejo mineral y según la Decisión 486 los usos no son materia a patentar.

Se le recuerda al solicitante que las modificaciones que se realicen al capítulo reivindicatorio no podrán contener materia diferente a la presentada en la solicitud actual.

Por lo anteriormente expuesto la solicitud no cumple con lo establecido en el art. 30 de la Decisión, se deben realizar los ajustes correspondientes en dicha solicitud y de acuerdo a esto realizar las modificaciones pertinentes en el título de la misma; si es del caso

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LATÉCNICA

Tomando como base lo anterior y la definición dada en el art. 16.- "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40." *A pesar de la falta de claridad de la solicitud se procedió a hacer una búsqueda parcial de anterioridades en los archivos con que cuenta esta Oficina y se encontraron los siguientes documentos relacionados con la materia de la presente solicitud:*

N°	DOCUMENTO	TITULO	FECHA DE PUBLICACION
D1	JP 07-277991	Mineral absorption-stimulating agent	1995-10-24
D2	ES 8406198 A	Procedimiento de obtención de una solución inyectable a base de un complejo mixto de hierro férrico polinuclear y electroneutro	1983-10-14
D3	US 5,290,766	Cardioplegic Composition	1976-10-26

Los documentos mencionados se anexan al expediente.

7. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7.1. Evaluación de NOVEDAD.

De acuerdo al art. 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"* se conceptúa:

La anterioridad D1 presenta un agente que estimula la absorción mineral; dicho agente contiene ácido lactobiónico como principio activo. Para este agente se observa un gran efecto que estimula la absorción de minerales requeridos por los organismos vivos; tales como calcio, hierro y magnesio. Dicho agente es utilizado como aditivo para medicinas, bebidas y otros. Para que se presente el efecto estimulante es preferible ingerir dosis de > 1 mg/Kg peso/día para un hombre adulto. El ácido lactobiónico se puede formular en cualquier tipo de alimento; incluso en dulces o gomas de mascar. En la anterioridad D1 se presenta a manera de ejemplo la preparación de una formulación que contiene calcio, almidón de maíz, celulosa cristalina, carboximetil celulosa de calcio y ácido lactobiónico. Como otro ejemplo se presenta una formulación para una bebida de jugo de frutas el cual incluye azúcar, jugo de fruta, ácido cítrico, ácido lactobiónico, perfume y agua.

Como se puede apreciar en esta anterioridad las composiciones que contienen ácido lactobiónico con minerales y ácido comestible son conocidas en el arte previo así como el efecto que presenta el ácido lactobiónico en la absorción de minerales tales como el calcio, uno de los principales para el organismo humano. El complejo formado por el ácido lactobiónico con el mineral y el ácido comestible es posible adicionarlo a productos alimenticios. Por lo anterior, tal como se presenta la solicitud; esta carece de novedad ya que la composición reivindicada es conocida en el arte previo.

7.2. Evaluación del NIVEL INVENTIVO

De acuerdo al art. 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*, se conceptúa:

La anterioridad D2 se encuentra presentando una formulación para un compuesto inyectable la cual consta de ácido lactobiónico, dextrano, ácido acético. Se prefiere la utilización del ácido lactobiónico en lugar del contenido en dextrano completo. El átomo de hierro central de este complejo se une a ligandos lactobionato, acetato o hidróxido. La esfera de coordinación formada con varios ligandos asegura que se libera hierro in vivo en varias etapas a partir del complejo. Esto se traduce en una absorción más prolongada y en menor toxicidad que las observadas con los preparados de uso comercial.

En la anterioridad D3 se esta presentando una solución acuosa que proporciona función cardíaca después de un período de exposición a cardioplegia . Esta solución contiene NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂, NaHCO₃, D-Glucosa, L-aspartico y ácido lactobiónico.

Como se puede observar en las anterioridades citadas el ácido lactobiónico es conocido como un compuesto acomplejante de cationes minerales, el cual permite una liberación controlada del metal. Este se ha formulado con metales tales como calcio y hierro. En la anterioridad D2 se ha observado en presencia de formulaciones con ácido acético.

La composición presenta en la anterioridad D3 contiene sales provenientes de sodio, potasio y calcio, las cuales se encuentran acomplejadas con ácido lactobiónico . En esta composición también se encuentra Glucosa y ácido aspartico. Esta solución es utilizada para la recuperación de la función cardíaca en pacientes que presentan alguna disfunción cardíaca.

De esta manera, la composición reivindicada es posible derivarla de una manera evidente del estado de la técnica ya que el efecto acomplejante del ácido lactobiónico es conocido por lo que es posible conocer los ligandos que pueden hacer parte del complejo entre ellos los minerales, los cuales presentarán mayor biodisponibilidad que al encontrarse en su forma libre. Por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	DOCUMENTO	REIVINDICACIONES AFECTADAS	REQUISITO QUE AFECTA
D1	JP 07-277991	1 a 12	NOVEDAD
D2	ES 8406196 A	1 a 8	NIVEL INVENTIVO
D3	US 5,290,766	1 a 8	NIVEL INVENTIVO

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

CLARA CASTELLANOS DE JAIMES

Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 5 JUL 2007

CONCEPTO TÉCNICO N° 0876	EXAMINADOR TÉCNICO CÓDIGO 202064
---------------------------------------	---

D1
X 77

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-277991
(43)Date of publication of application : 24.10.1995

(51)Int.Cl. A61K 31/70

// C07H 3/04

(21)Application number : 06-085577 (71)Applicant : SNOW BRAND MILK
PROD CO LTD
(22)Date of filing : 31.03.1994 (72)Inventor : SUGURI TOSHIKI
YANAGIDAIRA SHUICHI
AOE SEIICHIRO
SHUKKE SAKANORI

(54) MINERAL ABSORPTION-STIMULATING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a mineral absorption-stimulating agent containing lactobionic acid comprising the combination product of galactose with gluconic acid as an active ingredient, having a high absorption-stimulating effect for minerals required for living bodies, such as Ca, Fe and Mg, and used for an additive to medicines, beverages, confections, etc.

CONSTITUTION: The mineral absorption-stimulating agent contains lactobionic acid represented by O- β -D-galactopyranosyl-(1-4)-D-gluconic acid as an active ingredient. The lactobionic acid is obtained by allowing a microorganism such as *Pseudomonas graveolens* having a lactose dehydrogenase activity to act on lactose as a substrate. The lactobionic acid is also obtained by oxidizing the lactose with bromine, etc. The stimulating agent is preferably ingested at a dose of ≥ 1 mg/kg body weight/d for an adult male, preferably 1-1000mg/kg body weight/d.

Detailed Description of the Invention]
[Industrial Application] This invention relates to the mineral absorption enhancers which makes an active principle lactobionate [which the galactose and the gluconic acid combined].

[Description of the Prior Art] Japanese calcium intake is in the present condition which is less than the nutrition requirement over many years, and intake of calcium is called for. However, considerable efforts are taken to continue and take in the menu containing the calcium of amount sufficient in Japanese average eating habits.

Moreover, it tends to be insufficient also about minerals, such as zinc, copper, and magnesium, in addition to calcium, and the interest is increasing also to the matter with which the absorptivity of a mineral promotes absorption of a mineral with high food. Furthermore, although chalybeates, vitamin-B12 pharmaceutical preparation, etc., such as ferric citrate, pyrophosphoric-acid iron, ferric chloride, and an iron sulfate, are used for the therapy and improvement of bleeding or the ischemia by the sideropenia, since the absorption coefficient in the inside of the body is very low, these chalybeates must be prescribed for the patient comparatively so much. However, in internal use of these pharmaceutical preparation, when a medicine was prescribed for the patient so much, the chalybeate had the problem of causing the siderosis and various side effects of an alimentary canal wall (nausea, retching, constipation, etc.). On the other hand, it is O-beta-D-galactopyranosyl as known matter. -(1-4)- Although lactobionate [of the disaccharide expressed with the general formula of D-gluconic acid] is known, it is not known that lactobionate [this] promotes absorption of calcium.

[Problem(s) to be Solved by the Invention] For this invention persons, a general formula is O-beta-D-galactopyranosyl as a result of repeating research wholeheartedly in quest of the matter which promotes absorption of calcium, as mentioned above. -(1-4)- It came to complete a header and this invention for lactobionate [which is expressed with D-gluconic acid] promoting absorption of calcium. Therefore, this invention makes it a technical problem to offer the mineral absorption enhancers which makes lactobionate an active principle.

[Means for Solving the Problem] At this invention, a general formula is O-beta-D-galactopyranosyl. -(1-4)- It uses lactobionate [which is expressed with D-gluconic acid] as an active principle of mineral absorption enhancers. Lactobionate [this] can be obtained by making microorganisms, such as *Pseudomonas GURAVEORENSU* which has lactose dehydrogenase activity by making a lactose into a substrate, act, and a lactose can also be obtained by oxidizing with a bromine etc. The drink as physic which can be prescribed for the patient in taking orally as tablets, such as a sugar-coated tablet and a tablet, a granule, liquids and solutions, or a capsule in order to demonstrate effectiveness in the living body of *Homo sapiens* or livestock, soup, a cheese head, jelly, a pan, noodles, a sausage, etc. can also be used for lactobionate [which has this mineral absorption facilitatory effect] as a mineral absorption promotion food material by adding to confectionary, such as gum or a candy. Furthermore, it can also use as a feed additive. In addition, although there is especially no constraint about intake lactobionate, in the case of an adult man, 1-1,000 the /kg weight /mg of days are desirably suitable more than 1 mg/kg weight / day. Since the mineral absorption enhancers which makes lactobionate [of this invention] an active principle promotes absorption of a mineral required for living bodica, such as calcium, iron, magnesium, zinc, and copper, while improving intake of the mineral by the meal sex factor, the effectiveness of improving symptoms, such as osteoporosis and iron-deficiency anemia, is also expected. Next, an example and the example of a trial are given and this invention is explained concretely.

39
27

[Example 1] According to the conventional method, the fruit-juice drink which granted the mineral absorption facilitatory effect with the compounding ratio of Table 1 was manufactured.

[Table 1]
(Unit: % of the weight)

	Mixed isomerism-ized sugar 15.0	Fruit juice 10.0	A citric acid 1.0	Lactobionate (Wako Pure Chem make) 0.1	Perfume 0.1	Water 73.8
--	---------------------------------	------------------	-------------------	--	-------------	------------

[Example 2] According to the conventional method, the jelly which granted the mineral absorption facilitatory effect with the compounding ratio of Table 2 was manufactured.

[Table 2]
(Unit: % of the weight)

	Fruit juice 20.0	Granulated sugar 15.0	A starch syrup 5.0	An agar 1.0	Lactobionate (Wako Pure Chem make) 0.5	Perfume 0.1	Water 58.4
--	------------------	-----------------------	--------------------	-------------	--	-------------	------------

[Example 3] The calcium absorption enhancers which blended lactobionate [of this invention] was prepared. Calcium 2,200g, corn-starch 1,232g, 100g of crystalline cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium 68g and lactobionate (Wako Pure Chem make) Water after mixing 400 g by the kneader It kneaded carrying out spraying dropping of the 500ml. Next, this kneading object was corned by the monopodium oscillator which set the screen of 20 meshes, and it dried with the flow tub type dryer. And the particle size regulation of this desiccation article was ground and carried out with the flash plate mill, and the fine particles for making tablets were obtained. It is sucrose fatty acid ester as lubricant to these fine particles for making tablets. It tablets with the tablet machine which set the pestle with a diameter of 11mm after mixing 80g by the V shaped rotary mixer, and is average weight. The 0.35g tablet was obtained.

NÚMERO	526.481
FECHA DE PRESENTACIÓN	14-10-1983



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

8406196

No. Publicación:
E58406196(A)

1. PRESENTADOR 2. NÚMERO 3281/82	4. FECHA 15 de octubre de 1982	5. PAÍS Hungría
---	--	-------------------------------

6. FECHA DE PUBLICACIÓN	7. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL H61K33126	8. PATENTE DE LA QUE ES DERIVADA
--------------------------------	--	---

9. TÍTULO DE LA INVENCION Procedimiento de obtención de una solución inyectable a base de un complejo mixto de hierro férrico polimolecular y electro-neutro.

10. SOLICITANTE RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

11. DOMICILIO DEL SOLICITANTE Győmrői ut 19-21 Budapest, 1103, Hungría.

12. INVENTOR Dr. Kálmán BURGER, Dr. István ZAY, Zsuzsanna ARACS, Dr. Béla BENKE, Géza TAKÁCSI NAGY.

13. TITULAR

14. REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

BAD ORIGINAL

81
74

co para este sistema. Este acetato es protonizado por protones liberados en el transcurso de la formación del complejo mixto. El ácido acético formado puede ser separado por destilación con vapor de agua del sistema. De éste modo, no existe el peligro de introducir cationes (por ejemplo iones alcalinos) en el sistema en el transcurso del proceso de neutralización que asegura el pH necesario de la solución. El átomo de hierro del acetato de hierro será el átomo central del complejo mixto electroneutro. El exceso de hierro férrico precipita como hidróxido férrico y puede ser separado por centrifugado.

En base a los hallazgos antes establecidos, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de una solución que contiene como ingrediente activo complejo mixto de hierro férrico polimolecular, electroneutro. Este procedimiento comprende disolver, en ácido acético, hidróxido férrico recientemente precipitado y liberado de aniones por lavado; reaccionar el acetato férrico obtenido con ácido de azúcar de 0,25-0,5 equivalentes y dextrano de 0,25-0,5 equivalentes o ácido de azúcar de 0,5-1 equivalente. El ácido acético formado en el transcurso de la reacción se separa por destilación con vapor de agua que se continúa hasta que el pH de la solución sea de 4,5 a 5. La concentración de hierro necesaria se ajusta por destilación en vacío. La solución se esteriliza entonces y, opcionalmente, se añaden aditivos y adyuvantes.

Una forma preferida del proceso según la invención es que se utilice, como ácido de azúcar, ácido lactobiónico, ácido glucónico o ácido maltobiónico.

La relación óptima de concentración de hierro y ligando orgánico podría determinarse por preparación repetida del nuevo tipo de solución mezclando diferentes proporciones

de hierro y ligando orgánico. Para disolver una unidad de hierro (1 mol) se requiere al menos un cuarto de unidad de ácido de azúcar (0,25 moles) y si el contenido en dextrano se calcula utilizando la unidad glucopiranososa de 12 átomos de carbono, se requerirán 0,25 unidades de dextrano. Empleando esta relación, puede prepararse una solución de 100 mg Fe/cm³ (1,786 moles/dm³). De acuerdo con la invención, el contenido en ligando orgánico de la solución se puede aumentar desde 0,25-0,25 unidades a 0,33-0,33 unidades sin cambios importantes en el efecto biológico y propiedades químicas del preparado. A partir de la solución preparada de este modo, el dextrano puede precipitar, especialmente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. Sin embargo, esta precipitación no tiene ningún efecto molesto. La menor concentración de ligando orgánico conduciría a su vez a la precipitación de material conteniendo hierro.

La concentración de acetato del sistema, es decir, el número de ligandos acetato coordinados a hierro, puede determinarse por valoración potenciométrica después de la destilación con vapor de agua del ácido acético en exceso. A una unidad de hierro (1 mol) corresponden 0,13-0,2 unidades de acetato en la solución.

De este modo, el ingrediente activo de la solución preparada en la forma anterior es un complejo mixto de hierro férrico electroneutro en donde están coordinados, al átomo de hierro central, cuatro tipos de ligando (ácido de azúcar, dextrano, acetato e hidróxido).

Para terapia humana, se requiere generalmente inyecciones conteniendo hierro de 50 mg Fe/cm³ o inferior concentración. Dichas inyecciones se pueden preparar según la invención en la forma antes establecida o similar, pero debería em-

5

plearse ácido lactobiónico en lugar del contenido en dextrano completo. El ingrediente activo de la solución inyectable preparada en la forma última, es un complejo mixto de hierro férrico polinuclear, electroneutro (no iónico) con un átomo de hierro de alto número de spin. El átomo de hierro central de éste complejo se une a ligandos lactobionato, acetato o hidróxido.

10

15

La homogeneidad del complejo de hierro, es decir el ingrediente activo de la solución inyectable, el estado de oxidación y el número de spin del hierro pueden realizarse por el espectro Mössbauer (absorción de resonancia de rayos gamma) del hielo obtenido por congelación rápida de la solución. El espectro Mössbauer muestra (figura 1) que se reduce la parte de hierro férrico en el transcurso de la preparación. La parte a del espectro muestra una solución libre de hierro ferroso, mientras que la parte b del espectro exhibe una solución conteniendo 4,7 % de hierro ferroso. Puesto que el hierro ferroso formado está presente también en el complejo mixto, el efecto biológico no se ve afectado por la reducción en un valor no superior a 5-6 %.

20

25

30

Los parámetros del espectro Mössbauer (hierro férrico: cambio isomérico: 0,45 mm/s basado en hierro metálico, disociación de cuadrupolos: 0,83 mm/s) muestra, de manera no ambigua, un átomo central de hierro férrico de alto número de spin unido a los átomos donadores de oxígeno. El ancho de línea observado (0,57 mm/s) se refiere a la equivalencia de átomos de hierro en el complejo polinuclear. La intensidad de las partes del espectro asignadas a los átomos de hierro férrico y al hierro ferroso proporcionan la relación de hierro férrico a hierro ferroso. Los parámetros de las líneas de hierro ferroso (cambio isomérico: 1,18 mm/s, disociación de cuadrupolos: 3,20

84
82

5 vención se puede utilizar después de una esterilización satisfactoria. Si se desea, se pueden disolver en esta solución aditivos solubles en agua con efecto adyuvante (por ejemplo, vitamina D₁₂). Las soluciones contienen además 0,1-0,2 % de agentes preservantes (por ejemplo, fenol, alcohol benéfico, etc.) y aditivos para la solución isotónica (por ejemplo, cloruro sódico, sorbitol, etc.).

10 La caracterización química de la solución preparada según la invención está basada en las determinaciones del contenido en hierro por valoración complejométrica, en la determinación del pH por medición potenciométrica, en la presión osmótica que refleja la molaridad, en el espectro Mössbauer referente al estado de oxidación y número de spin del átomo de hierro central, en el contenido acetato por valoración potenciométrica después de la destilación con vapor de agua y en el
15 contenido en materia seca por gravimetría.

La solución inyectable, preparada por el proceso según la invención y esterilizado durante 30 minutos a 100°C, inyectada en el músculo crural de cerdos de dos meses de edad en una dosis de 100 y 200 mg de hierro/kg de peso corporal no causa reacción local o efecto tóxico observables.
20 Puede observarse una absorción prolongada. En los tejidos, la presencia de hierro puede detectarse incluso después de 21 días en el punto de inyección. Mediante la administración de una sola
25 inyección intramuscular, este preparado mantiene suministro de hierro para cerdos recién nacidos durante sus tres primeras semanas.

Las ventajas más importantes de la solución preparada por el proceso según la invención, pueden resumirse como sigue:
30

Mediante el proceso según la invención se puede preparar, a partir de los componentes indicados, un complejo mixto polinuclear electroneutro (no iónico). Los átomos de hierro de la molécula de alto número spin están conectados parcialmente a través de ligandos orgánicos y parcialmente a través de puentes hidróxido y oxígeno. Existen al menos tres, y en el caso óptimo cuatro, ligandos (ácido de azúcar, dextrano, acetato o hidróxido) ligados en la esfera de coordinación del hierro. A pesar de su naturaleza polinuclear, el complejo no muestra superparamagnetismo como se comprobó por el espectro Mössbauer.

La esfera de coordinación formada con varios ligandos asegura que se libera hierro in vivo en varias etapas etapas a partir del complejo. Esto se traduce en una absorción más prolongada y en una menor toxicidad que las observadas con los preparados de uso comercial. Como consecuencia de su naturaleza no iónica y de su baja presión osmótica resultante de la primera, el complejo no causa sensibilidad local a pesar de su alto contenido en hierro.

A partir de la solución preparada por el proceso según la invención, se pueden obtener directamente soluciones inyectables. No existe necesidad de preparar en forma sólida el complejo mixto de ingrediente activo. Igualmente, no existe necesidad de separar iones de la solución inyectable por diálisis, intercambio iónico o por cualquier otro medio. Estos hechos hacen que el procedimiento tecnológico entero sea más simple y barato.

El proceso según la invención se ilustra en los siguientes ejemplos. En estos ejemplos, se describe la preparación de soluciones inyectables de 100 cm³ de volumen y con una concentración de 100 mg Fe/cm³. Con el incremento proporcional

United States Patent [19]
Choong



US005290766A

[11] Patent Number: **5,290,766**
[43] Date of Patent: **Mar. 1, 1994**

D3
86
84

[54] **CARDIOPLEGIC COMPOSITIONS**

[75] Inventor: **Yee S. Choong, Auckland, New Zealand**

[73] Assignee: **The National Heart Foundation of New Zealand, Auckland, New Zealand**

[21] Appl. No.: **836,541**

[22] Filed: **Feb. 18, 1992**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 18, 1991 [NZ] New Zealand 237139

[51] Int. Cl.⁵ **A61K 31/70; A61K 31/715; A61K 33/14**

[52] U.S. Cl. **514/23; 514/832; 514/833; 435/1; 435/2; 128/897; 128/898; 604/49; 604/50; 604/51; 604/52; 424/679**

[58] Field of Search **514/832, 833, 23; 435/1, 2; 128/897, 898; 604/49-52; 424/679**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,928,574 12/1975 Phillips 424/679
4,413,556 11/1983 Brustmeider 424/679
4,605,644 8/1986 Foker 514/43
4,719,201 1/1988 Foker 514/23
4,923,442 5/1990 Segall et al. 424/679
4,938,961 7/1990 Collins et al. 424/679
4,988,315 1/1991 Buckberg 424/682

5,082,831 1/1992 Leaf et al. 435/1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

12272 6/1980 European Pat. Off. .
2425264 12/1974 Fed. Rep. of Germany .
3026368 2/1982 Fed. Rep. of Germany .
WO82/3775 11/1982 World Int. Prop. O. .

OTHER PUBLICATIONS

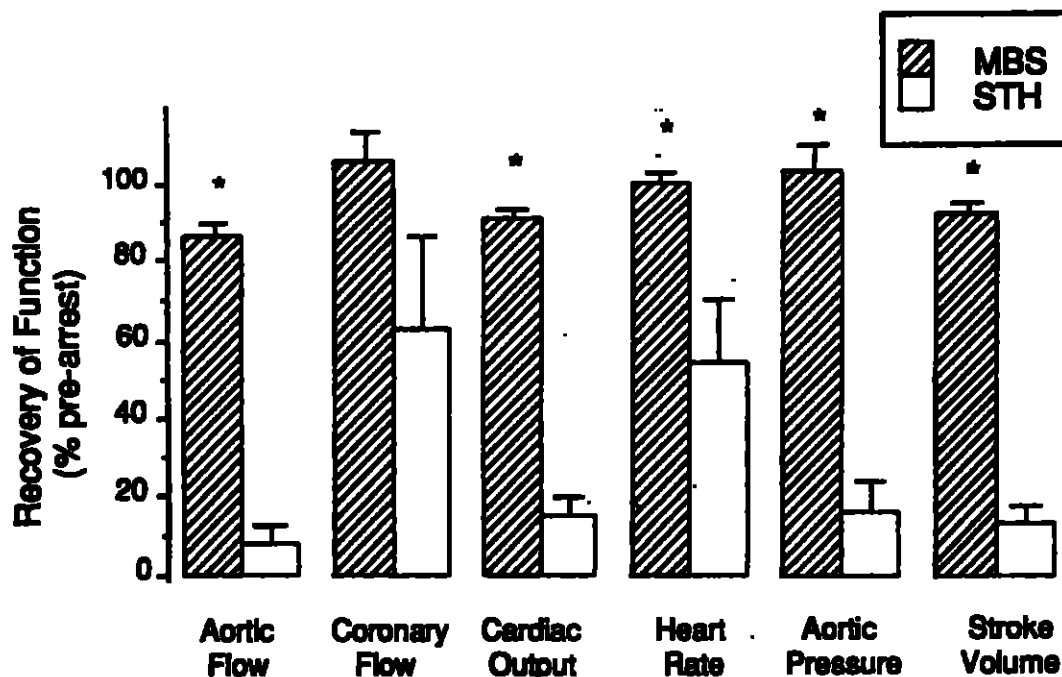
"L-Aspartate Improves the Functional Recovery of Implanted Hearts Stored in St. Thomas' Hospital Cardioplegic Solution at 4° C.", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 99, No. 3, pp. 510-517, Mar. 1990 by The C. V. Mosby Company Y. S. Choong, PhD, and J. B. Grvin, DDS, PhD.

Primary Examiner—Ronald W. Griffin
Attorney, Agent, or Firm—Young & Thompson

[57] **ABSTRACT**

An aqueous cardioplegic solution providing significantly improved cardiac function after a period of exposure to cardioplegia, contains NaCl in the range of 70-110 mM; KCl in the range of 10-16 mM; CaCl₂ in the range of 0.5-1.0 mM; MgCl₂ in the range of 8-16 mM; NaHCO₃ in the range of 10-20 mM; D-Glucose in the range of 5-15 mM; L-Aspartic acid in the range of 5-20 mM; and Lactobionic acid in the range of 0-15 mM.

3 Claims, 2 Drawing Sheets



87
85

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C.

Doctor

Jerónimo Castillo Bonilla
Apoderado

Oficio No. 07929

REFERENCIA: Radicación No. 04- 17688

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios 002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1.DEL ARTICULO 46

Artículo 46. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

- a) copia de la solicitud extranjera;
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;
- c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera;
- d) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese rechazado o denegado la solicitud extranjera; o
- e) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera.

La oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención.

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente.

2. DE LA SOLICITUD EUROPEA

El solicitante presentó una solicitud europea de patente que corresponde a la misma solicitud colombiana y donde se reivindica prioridad del mismo documento citado para Colombia. Dicha solicitud europea corresponde a la publicación EP1452097 del 1 de Septiembre del 2004. Dicha solicitud fue tramitada y se procedió a su examen al respecto de lo cual existen documentos relativos al reporte de búsqueda y resultado del examen.

3. DE LA SOLICITUD DE LA OFICINA

A efectos del examen de patentabilidad y como requerimiento de esta oficina, se solicita proporcionar, en un plazo que no exceda de 3 meses, los siguientes documentos relativos a la solicitud extranjera correspondiente a la misma invención que se examina:

a) copia de todos los resultados de exámenes de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera, junto con el siguiente documento que afecta dicha patentabilidad, reportados en el correspondiente informe de búsqueda:

1- DATABASE WPI Section Ch, Week 199551 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1995-400900 XP002280248 -& JP 07 277991 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD), 24 October 1995 (1995-10-24) .

En cumplimiento del artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe proporcionar éstos documentos, en un plazo que no excederá de tres meses, a partir a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado, la oficina nacional competente denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 5 JUL 2001

C NCEPTO TÉCNICO No. 0877	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202064
--	---