

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-1706C

54. TÍTULO "MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN IN VITRO DE DIGESTIBILIDAD

DE PROTEÍNAS EN FÓRMULA PARA INFANTES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C12Q

71. SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 23 FEB 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05017960 00000000

Folios: 55

Fecha (AMD): 2005-02-23 16:12:23

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park,
IL 60084, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado
de Illinois, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Illinois,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: JOHNS, Paul, W.; CHENG, Lucia y DOWLATI, Lobat

Dirección: 3115 Rightmire Blvd, Columbus, OH 43221; 140 White Branch Court,
Buffalo Grove, IL 60089 y 1085 Ashmead Drive, Gahanna, OH 43230.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/023876

Fecha: 30/07/03

Publicación Internacional No. WO 2004/020653 A2

Fecha: 11/03/04

⑥

Título (54) MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN *IN VITRO* DE
DIGESTIBILIDAD DE PROTEÍNAS EN FÓRMULA PARA INFANTES

⑦

Clasificación Internacional (51) C12Q

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/08/02

(31) Número de Solicitud

60/408,898

⑨

Comprobante de Pago No. 05-12,485

Fecha: Febrero 16 de 2005

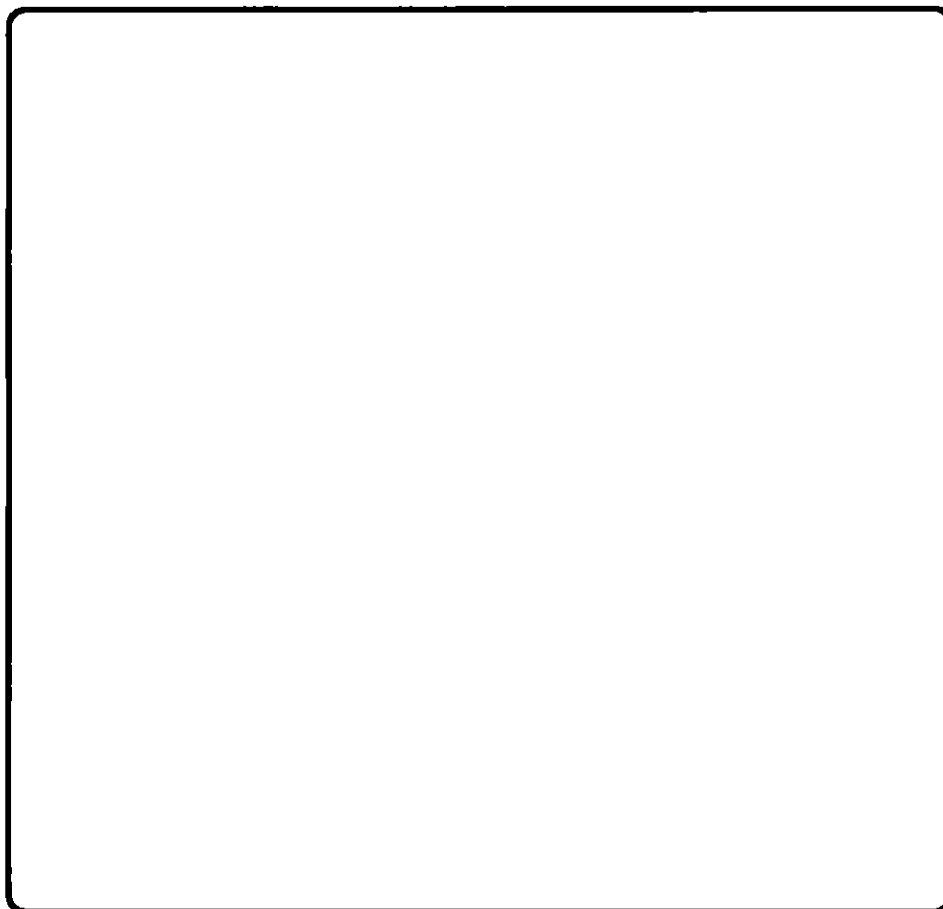
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su Traducción, Publicación con su Traducción, Opinión Escrita con su traducción y Solicitud de Examen Preliminar Internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05017060 00000000 Folios: 55
Fecha (AM): 2005-02-23 16:12:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,465
FECHA : FEBRERO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30342371	16/02/2005	2,782,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

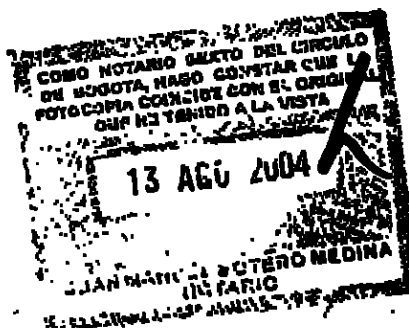
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



5

The undersigned, **ABB TT LAB RATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

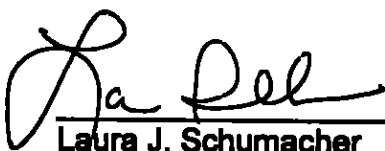
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60084 USA

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

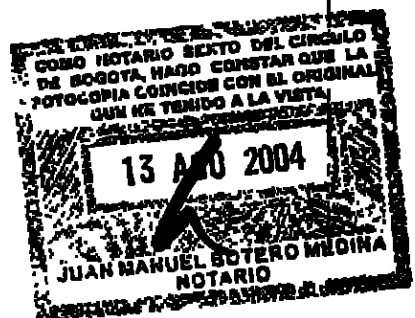
Doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by TRINA LEE RUIZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

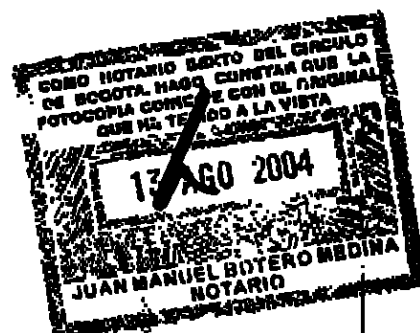
Certified

5. Springfield, Illinois
6. JULY 20, 2004
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S04VB11001
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Chicago
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

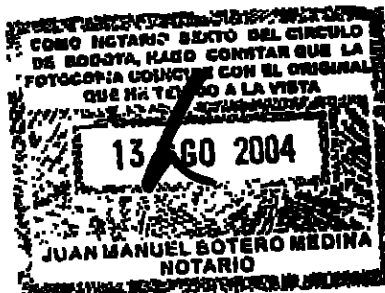
United States of America
State of (ss)
County of
On this 12th day of July 2004,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park
County of Lake

State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Trina Lee Ruiz



8

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-29-362
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español, dado y firmado el 12 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

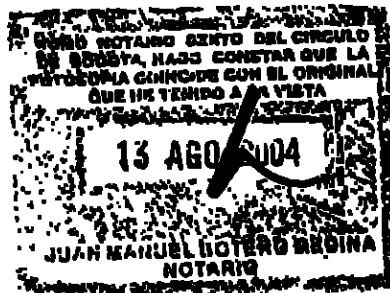
Notario Público

Sello Oficial

Trina Lee Ruiz ✓

Notario Público, Estado de Illinois

Mi Comisión Expira el 6-11-2007 ✓



**Estado de Illinois ,
Secretario de Estado
APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
10. Firma: ilegible

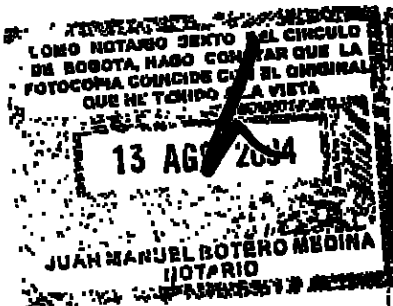
Sello del Estado de Illinois

Jesse White
Secretario de Estado
Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

24.6.76
Anita Escobar
CITA PARA APARECER EN EL
OCUPAMIENTO DE SAMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 JUL 30 a. m. 11:38
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO PRESENTE EN EL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 AGO 2004
JUAN MANUEL DOTERO MEDINA
NOTARIO

Refino Folios 10, 11 y 12 Extracto y Anexos

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 6967WO01	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US03/23876	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30 de julio de 2003 (30.07.2003)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 29 de agosto de 2002 (29.08.2002)
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>3</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia: ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita. ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador. ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita. ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador. ☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó. ☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención. ☐ Ninguna de las figuras.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/23876

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC(7) : C12Q 1/37; C12P 21/06; C12N 9/48, 9/50; A21D 2/24; A23C 9/12
US CL : 435/23, 68.1, 212, 219; 426/23, 24

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S.: 435/23, 68.1, 212, 219; 426/23, 24

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

NINGUNA

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
Favor ver hoja siguiente

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X — Y	BARTON-WRIGHT, E.C. The Microbiological Assay of the "Esencia" Amino-acids in Compound Feedingstuffs. Analyst. 1972, Vol.97, páginas 138-141, ver página 140, paragrafo cuarto.	1,4,6,7 — 2,3,5,8-12
Y,P	ÚS 6, 451, 552 B1 (VAN BERESTELN et al) 17 de septiembre 2002 (17.09.2002), ver columna 13, líneas 10-41.	1-12
X — Y	US 6, 413, 779 B1 (BIROUEZ-ARAGON, I) 2 de julio 2002 (2002.07.2002), ver Ejemplo 2.	1,5 — 2-4
Y	US 4, 981, 704 A (THIBAUT, P.A.) 1 de enero de 1991 (01.01.1991), ver columna 2, líneas 30-68.	1-12
Y	CARIC et al. Evaluation of Protein Quality in a Human Milk Substitute by a Pepsinpancreatin Test. Mljekarstvo. 1984.Vol. 34, No. 10, páginas 291-296, resumen solamente	1-12

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

18 de Abril de 2004 (18.04.2004)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

05/05/2004

Nombre y dirección del correo de ISA

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fax No: (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Susan Harley

Teléfono No. 571/272-1600

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/23876

Continuación de B. Campos Buscados Item 3:
HCAPLUS, MEDLINE, WPIDS, USPAT, EPAB, JPAB, PGPUBS
terminos buscados: leche sustituta, formula infantil, triptofan, proteina hidrolizante,
enzimas digestivas.

21

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 6967W001	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.
International application No. PCT/US03/23876	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 July 2003 (30.07.2003)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 29 August 2002 (29.08.2002)
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐

the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐

contained in the international application in written form.

☐

filed together with the international application in computer readable form.

☐

furnished subsequently to this Authority in written form.

☐

furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐

the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐

the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant.

☐

None of the figures

☐

because the applicant failed to suggest a figure.

☐

because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/23876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C12Q 1/37; C12P 21/06; C12N 9/48, 9/50; A21D 2/24; A23C 9/12
US CL : 435/23, 68.1, 212, 219; 426/23, 24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 435/23, 68.1, 212, 219; 426/23, 24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARTON-WRIGHT, E.C. The Microbiological Assay of the "Essential" Amino-acids in Compound Feedings. Analyst. 1972, Vol. 97, pages 138-141, see page 140, fourth paragraph.	1, 4, 6, 7
—		
Y		2, 3, 5, 8-12
Y,P	US 6,451,552 B1 (VAN BERESTEIJN et al) 17 September 2002 (17.09.2002), see column 13, lines 10-41.	1-12
X	US 6,413,779 B1 (BIROUEZ-ARAGON, I.) 02 July 2002 (02.07.2002), see Example 2.	1,5
—		
Y		2-4
Y	US 4,981,704 A (THIBAUT, P.A.) 01 January 1991 (01.01.1991), see column 2, lines 30-68.	1-12
Y	CARIC et al. Evaluation of Protein Quality in a Human Milk Substitute by a Pepsin-Pancreatin Test. Mjekarstvo. 1984. Vol. 34, No. 10, pages 291-296, abstract only.	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2004 (18.04.2004)

Date of mailing of the international search report

05 MAY 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Charles Bell-Horvath

Telephone No. 571/272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/23876

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
HCAPLUS, MEDLINE, WPIDS, USPAT, EPAB, JPAB, PGPUBS
search terms: milk substitute, infant formula, analysis, tryptophan, protein hydrozylate, digestive enzymes

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de marzo de 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/020653 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C12Q

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/023876

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de Julio de 2003
(30.07.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Información de Prioridad:

60/406,898 29 de agosto de 2002 (29.08.2002) US

Publendo:

(71) Solicitante: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
Dept. 377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park,
IL 60064 (US).

— Sin reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado al recibo de ese reporte

(72) Inventores: JOHNS, Paul, W.; 3115 Rightmire Blvd,
Columbus, OH 43221 (US). CHENG, Lueda; 140 White Branch
Court, Buffalo Grove, IL 60089 (US). DOWLATI, Lebat; 1085
Ashmead Drive, Gahanna, OH 43230 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agentes: WINTER, William, J. et al.; 625
Cleveland Avenue, Dept 108140 DS1, Columbus,
OH 43215 (US).

(54) Título: MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN IN VITRO DE DIGESTIBILIDAD DE PROTEÍNAS EN FÓRMULA PARA INFANTES

(57) Resumen: Un método para determinación in vitro de la digestibilidad de proteínas en un producto nutricional. El método utiliza enzimas gástricas e intestinales que son estandarizadas para el proceso de digestión in vitro que simulan el proceso de digestión in vivo. Además, la especificidad en la digestión es determinada mediante un perfil de aminoácido.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/020653 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C12Q (74) Agents: WINTER, William, J. et al.; 625 Cleveland Avenue, Dept. 108140 DS1, Columbus, OH 43215 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/023876 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 30 July 2003 (30.07.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/406,898 29 August 2002 (29.08.2002) US (84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; Dept. 377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US). Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- (72) Inventors: JOHNS, Paul, W.; 3115 Rightmire Blvd, Columbus, OH 43221 (US). CHENG, Lucia; 140 White Branch Court, Buffalo Grove, IL 60089 (US). DOWLATI, Lobat; 1085 Ashmead Drive, Gahanna, OH 43230 (US). For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF INFANT FORMULA PROTEIN DIGESTIBILITY IN VITRO

(57) Abstract: A method for in vitro determination of the digestibility of proteins in a nutritional product. The method utilized gastric and intestinal enzymes that are standardized for in vitro digestion process that mimics the in vivo digestive process. Further, specificity in digestion is determined by an amino acid profile.

WO 2004/020653 A2

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:
IPEA/US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 6967W001	
International application No. PCT/US03/23876	International filing date (day/month/year) 30 July 2003 (30.07.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29 August 2002 (29.08.2002)	
Title of invention Analytical Method for the Determination of Infant Formula Protein Digestability In Vitro			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ABBOTT LABORATORIES CHAD 0377/AP6A-1 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064-6050 USA		Telephone No. 614-624 5686	
		Facsimile No. 614-624 3074	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office 36,060	
State (that is, country) of nationality: USA		State (that is, country) of residence: USA	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WINTER, William J.

Ross Products Division of Abbott Laboratories

625 Cleveland Avenue, Dept 108140 DS1

Columbus, OH 43215

USA

Telephone No.

614-624-5686

Facsimile No.

614-624-3074

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

36,060

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:**

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☒ as originally filed☐ as amended under Article 34

the claims

☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34

the drawings

☒ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Sheet No. 3.

International application No.

PCT/US03/23876

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For international Preliminary Examining Authority use only
received not received

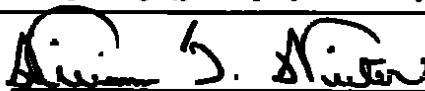
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



William J. Winter, Patent Agent, Reg. No. 36,060

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|--|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly. | 6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | 7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5. |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | 8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

OPINION ESCRITA

(PCT Regla 66)

Para: WILLIAM J. WINTER ROSS PRODUCTS DIVISION OF ABBOTT 625 CLEVELAND AVENUE, DEPT. 108140 DS1 COLUMBUS, OH 43215		Fecha de envío (día/mes/año) 18 de septiembre de 2003	
Registro de referencia del solicitante o agente 6967WO01		RESPUESTA VENCE Dentro de 1 meses/días desde la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/23876	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30 de julio de 2003 (30.07.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29 de agosto de 2002 (29.08.2002)	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: IPC(7):C12Q 1/37; C12P 21/06; C12N 9/48, 9/50; A21D 2/24; A23C 9/12 y US Cl.:435/23, 68,1,212, 219; 426/23, 24			
Solicitante ABBOTT LABORATORIES			
1. Esta opinión escrita la redacta <u>primero</u> (primero, etc.) la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases de opinión II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el reporte del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 30 de noviembre de 2005(30.11.2005)			
Nombre y dirección de correo de IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No. (703) 305-3230		Funcionario autorizado Susan Hanley Teléfono No. (571) 272-1600	

I. Base de la opinión**1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:***

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
Páginas 1-19 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☒ las reivindicaciones:
páginas 20-22 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☒ los dibujos:
páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

- ☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:
páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☒ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☒ la descripción, páginas NINGUNA
- ☒ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☒ los dibujos, página/fig- NINGUNA

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente"

OPINION ESCRITA		Solicitud internacional No. 23 PCT/US03/23876	
V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1. Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>1-12</u>	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>1-12</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-12</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
2. CITAS Y EXPLICACIONES			
A las reivindicaciones 1-12 les falta novedad bajo el Artículo 33(2) PCT según lo anticipa Mendy et al. (US 5.780.439). Mendy revela un método para obtener un hidrozilato de proteína de suero y la determinación de amino ácidos tales como triptofan en dichos hidrozilatos. El método comprende digerir una muestra de suero con una o más encimas que comprenden pepsina y una mezcla de encimas pancreáticas que comprenden tripsina y quimotripsina. Las actividades de las encimas fueron estandarizadas por U.S. Pharmacopoeia. Se puede analizar la fórmula de infantes. A las reivindicaciones 1-8 y 11 les falta novedad bajo el Artículo 33(2) PCT según lo anticipa Shimamura et al. (US 5.952.193). Shimamura et al. revela un método para hacer un hidrozilato de proteína de suero tratando una muestra de suero con una o más proteasas y terminando la hidrólisis con calor. Las encimas usadas para separar la proteína de suero pueden ser proteasas de pepsina y pancreatina que pueden usarse juntas o secuencialmente. La mezcla de reacción puede filtrarse. La concentración de los amino ácidos libres, incluyendo el triptófano puede determinarse durante el curso de la reacción o después de que se termine la reacción. Las reivindicaciones 1-12 cumplen con los criterios expresados en el Artículo 33(4) PCT y por lo tanto cumplen con la aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria de alimentos. NUEVAS CITACIONES (US 5.952.193) A (SHIMAMURA et al) 14 de septiembre de 1999 (14.09.1999) ver la columna 12, líneas 38-64. US 5.780.439 A (MENDY et al) 14 de julio de 1998 (14.07.1998) ver la columna 3, líneas 15-25 y la columna 12, líneas 25-55.			

OPINION ESCRITA	Solicitud internacional No. PCT/US03/23876 24
Casilla Suplementaria (Para ser usada cuando el espacio en cualquier cuadro anterior no sea suficiente)	
TIEMPO LIMITE: El tiempo límite expuesto para responder a una Opinión Escrita no puede ser extendido. 37 CFR 1.484(d). Cualquier respuesta recibida después de la expiración del tiempo límite expuesto en la Opinión Escrita no será considerada en la preparación del Reporte de Examen Preliminar Internacional.	

PATENT COOPERATION TREATY

25 M

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
WILLIAM J. WINTER
ROSS PRODUCTS DIVISION OF ABBOTT
625 CLEVELAND AVENUE, DEPT. 108140 DS1
COLUMBUS, OH 43215

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 6967W001		Date of Mailing (day/month/year) 04 JAN 2005 REPLY DUE within 1 month/days from the above date of mailing
International application No. PCT/US03/23876	International filing date (day/month/year) 30 July 2003 (30.07.2003)	Priority date (day/month/year) 29 August 2002 (29.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C12Q 1/37; C12P 21/06; C12N 9/48, 9/50; A21D 2/24; A23C 9/12 and US Cl.: 435/23, 68.1, 212, 219; 426/23, 24		
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(4).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 30 November 2005 (30.11.2005).

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Assistant Examiner Telephone No. (571) 272-1600
---	--

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

25

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-19 _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 20-22 _____, as originally filed
pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE _____
- ☒ the claims, Nos. NONE _____
- ☒ the drawings, sheets/fig. NONE _____

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/23876

27

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-12</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-12</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-12</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-12 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Mendy et al. (US 5,780,439).

Mendy discloses a method of obtaining a whey protein hydrolysate and the determination of amino acids such as tryptophan in said hydrolysates. The method comprises digesting a whey sample with one or more enzymes comprising pepsin and a mixture of pancreatic enzymes comprising trypsin and chymotrypsin. Enzyme activities were standardized by the U.S. Pharmacopoeia. Infant formula can be analyzed.

Claims 1-8 and 11 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Shimamura et al. (US 5,952,193).

Shimamura et al. disclose a method for making a whey protein hydrolysate by treating a whey sample with one or more proteases and terminating the hydrolysis with heat. The enzymes used to cleave the whey protein can be pepsin and pancreatin proteases that can be used together or sequentially. The reaction mixture can be filtered. The concentration of free amino acids, including tryptophan, can be determined during the course of the reaction or after the reaction is completed.

Claims 1-12 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in the food industry.

NEW CITATIONS

US 5,952,193 A (SHIMAMURA et al) 14 September 1999 (14.09.1999) see column 12, lines 38-64.

US 5,780,439 A (MENDY et al) 14 July 1998 (14.07.1998) see column 3, lines 15-25 and column 12, lines 25-55.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/23876

28

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN *IN VITRO* DE DIGESTIBILIDAD DE PROTEÍNAS EN FÓRMULA PARA INFANTES

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un método para determinación in vitro de la digestibilidad de proteínas en un producto nutricional. El método utiliza enzimas gástricas e intestinales que son estandarizadas para el proceso de digestión in vitro que simulan el proceso de digestión in vivo. Además, la especificidad en la digestión es determinada mediante un perfil de aminoácido.

MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN *IN VITRO* DE DIGESTIBILIDAD DE PROTEÍNAS EN FÓRMULA PARA INFANTES

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un método para cuantificar la digestibilidad de proteínas en fórmula para infantes. Más en particular, la presente invención se refiere a la determinación de la digestibilidad de las proteínas mediante análisis de perfil de aminoácido de porciones totales y solubles de una muestra de fórmula para infantes digerida *in vitro* con enzimas digestivas USP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las fórmulas para infantes se consiguen en el comercio en una variedad de formas incluidas formas lista para administrar y formas concentradas en líquido y en polvo. Típicamente, las fórmulas para infantes contienen caseína y/o proteínas de suero cuyo propósito es garantizar que el infante que recibió la fórmula reciba cantidades adecuadas de aminoácidos y, en particular, aminoácidos esenciales para una correcta nutrición. Dos factores para determinar la calidad nutricional de proteínas alimenticias son digestibilidad y biodisponibilidad. Típicamente, estas fórmulas contienen un nivel más alto de proteína que el nivel que se encuentra en leche materna humana. Las fórmulas para infantes son fabricadas con niveles más altos de proteínas con el fin de compensar la supuesta digestibilidad más baja de las proteínas.

Estudios de fórmulas para infantes han demostrado que los procesos utilizados durante la manufactura de estas fórmulas tienen consecuencias nutricionales tales como solubilidad y/o digestibilidad reducida de las proteínas en la fórmula. Por ejemplo, el tratamiento al calor durante periodos prolongados de tiempo que se utiliza para producir fórmulas para infantes de líquido concentrado y listas para administrar, ha demostrado que reduce la digestibilidad de las proteínas. Como resultado de exposición al calor, las proteínas se desnaturalizan o agregan, posiblemente alterando su digestibilidad. También se ha estudiado el tratamiento de la leche a altas temperaturas y se ha demostrado que aumenta las reacciones de aminoácidos con azúcares conocidas como reacciones Maillard. Estas reacciones han demostrado que reducen la biodisponibilidad de aminoácidos limitando la accesibilidad de enzimas proteolíticas.

La digestión de proteínas *in vivo* es un proceso de dos pasos. El primer paso es la exposición de la proteína a la pepsina de la enzima pre-digestiva. El

segundo paso implica hidrólisis con enzimas pancreáticas. La evaluación de la disponibilidad de aminoácido es difícil debido a que los productos de digestión de proteínas son transportados rápidamente y absorbidos por el intestino delgado. Adicionalmente, proteínas endógenas pueden estar presentes y pueden ser digeridas y absorbidas a tasas diferentes de las proteínas ingeridas como alimento o en la forma de un suplemento dietético. Por lo tanto, se han desarrollado análisis *in vitro* de la digestibilidad de las proteínas.

La evaluación de la digestibilidad de la fórmula para infantes se ha hecho mediante análisis colorimétrico de hidrólisis enzimática (grado de hidrólisis utilizando TNBS) y técnicas cromatográficas de exclusión tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (*high-performance liquid chromatography*). La exactitud y precisión de la información que ofrecen estos enfoques se compromete por la presencia de proteína insoluble y/o por interferencias espectrofotométricas y cromatográficas.

Se han hecho digestiones *in vitro* de fórmulas para infantes utilizando enzima pre-digestiva, pepsina y pancreatina. La digestibilidad de las proteínas se determinó midiendo el nivel aumentado de nitrógeno sin proteína (NPBN) luego del proceso de digestión *in vitro* tal como lo determina el análisis Kjeldahl. Sin embargo, las enzimas que se utilizan en estos estudios no incluyeron estandarización de la actividad de la enzima, y por lo tanto, la actividad de las enzimas utilizada en la digestión puede variar considerablemente de lote a lote. Además, al análisis de nitrógeno mediante procedimientos Kjeldahl le falta especificidad en la cuantificación de la proteína diferida y no diferida. La especificidad en los tipos de aminoácidos ofrece una mejor guía en cuanto a las formulaciones requeridas de productos nutricionales, incluidas fórmulas para infantes, con el fin de garantizar la digestión y absorción de aminoácidos esenciales por infantes a quienes se les administra la fórmula.

Estudios de digestión han incluido pruebas para determinar los niveles de actividad de proteínas tales como pepsina, tripsina y quimotripsina utilizados en el proceso de digestión. La actividad de pepsina ha sido medida en términos de unidades de productos solubles en ácido tricloroacético (TCA). Las actividades de tripsina y quimotripsina han sido medidas en términos de tasa de hidrólisis para el aminoácido en particular. Si bien determinar el nivel de actividad de las enzimas a utilizar podría mejorar la estandarización de dichas pruebas, los pasos adicionales para determinar la actividad de la enzima son engorrosos y toman tiempo.

Existe la necesidad de un método para determinar la digestibilidad de proteínas *in vitro* que tengan una actividad estandarizada. También existe la necesidad de que los resultados de un método de este tipo ofrezcan especificidad en la digestibilidad del aminoácido.

La invención provee un método para determinar la digestibilidad de proteínas y al mismo tiempo proveer especificidad en la cuantificación de proteína digerida y total (digerida y no digerida).

RESUMEN DE LA INVENCION

Una realización de la invención es un método para determinar la digestibilidad de proteínas; el método incluye los pasos de digerir una muestra de un producto nutricional y un blanco reactivo con al menos una enzima; terminar el proceso de digestión; determinar la concentración total de cada una de una pluralidad de aminoácidos para la muestra y el blanco; determinar la concentración total de triptofán para la muestra y el blanco; determinar la concentración soluble de cada una de la pluralidad de aminoácidos para la muestra y el blanco; determinar la concentración soluble de triptofán para la muestra y el blanco; y calcular el porcentaje de aminoácidos en la muestra digerida del producto nutricional.

En otra realización, el método comprende los pasos de separar cada una de la muestra digerida y el blanco en una primera porción y en una segunda porción; determinar la concentración total de cada una de la pluralidad de aminoácidos de la primera porción de la muestra y de la primera porción del blanco; determinar la concentración total de triptofán de la primera porción de la muestra y de la primera porción del blanco; separar cada una de la segunda porción de la muestra y de la segunda porción del blanco en una fase líquida y en una fase sólida; determinar una concentración soluble de cada una de la pluralidad de aminoácidos en la fase líquida; y determinar una concentración soluble de triptofán en la fase líquida.

En otra realización, el paso de separación se selecciona del grupo compuesto por acidificación, precipitación, centrifugación, filtración y una combinación de centrifugación y filtración.

En otra realización, el paso de calcular el porcentaje de aminoácidos solubles incluye los pasos de agregar las concentraciones totales de la pluralidad de concentraciones de aminoácidos y triptofán de la muestra y el blanco; determinar la diferencia en la concentración total de la pluralidad de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco; agregar la concentración soluble de la

pluralidad de la concentración de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco; determinar la diferencia en concentración soluble de la pluralidad de concentración de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco; dividir la diferencia en concentraciones solubles por la diferencia en concentraciones totales para determinar un cociente; y multiplicar el cociente por 100.

En una realización, el producto nutricional es una fórmula para infantes.

En una realización, el paso de digestión utiliza una o más enzimas dirigidas a imitar el medioambiente de un tracto gastrointestinal humano.

En otra realización, las enzimas son seleccionadas del grupo compuesto por pepsina, peptidasas, pancreatina, proteinasa, papaína, tripsina y quimotripsina.

Aún en otra realización, el paso de diferir la muestra incluye los pasos de obtener la muestra de un producto nutricional; ajustar el pH a aproximadamente 4,5; agregar pepsina; incubar la muestra; aumentar el pH a aproximadamente 7,0; agregar pancreatina, proteinasa e incubar la muestra.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las proteínas para las cuales se puede determinar digestibilidad según la presente invención pueden ser en varias formas, incluidos más no limitados a productos nutricionales, suplementos dietéticos, productos farmacéuticos u otros productos. Estos pueden utilizarse en cualquier edad, por ejemplo en infantes, niños o adultos. Puede tener un valor particular si se utilizan durante periodos de crecimiento rápido, tales como infancia, niñez y adolescencia. Las proteínas para las cuales se puede determinar digestibilidad según la invención pueden ser incorporadas en un "vehículo o transportador" nutritivo que incluya más no se limite a las categorías de alimentos estatutarias de FDA: alimentos convencionales, alimentos para usos dietéticos especiales, suplementos dietéticos y alimentos médicos.

Fuentes adecuadas de proteínas para productos nutricionales incluyen leche, soya, arroz, carne (como carne de res), animales y vegetales (como arvejas, papas), huevo (albúmina del huevo), gelatina y pescado. Proteínas intactas adecuadas incluyen, más no se limitan a productos basados en soya, basados en leche, proteína de caseína, proteína de suero, proteína de arroz, colágeno de res, proteína de arveja, proteína de papa y mezclas de lo mismo. Hidrolisatos de proteína adecuados también incluyen, más no se limitan a hidrolisato de proteína de soya, hidrolisato de proteína de caseína, hidrolisato de proteína de suero, hidrolisato de proteína de arroz, hidrolisato de proteína de

papa, hidrolisato de proteína de pescado, hidrolisato de albúmina de huevo, hidrolisato de proteína de gelatina, una combinación de hidrolisatos de proteína animal y vegetal y mezclas de lo mismo. Proteínas hidrolizadas (hidrolisatos de proteína) son proteínas que han sido hidrolizadas o descomponer en fragmentos péptidos más pequeños y aminoácidos. Estos fragmentos péptidos hidrolizados y aminoácidos libres se digieren con mayor facilidad. En el sentido más amplio, una proteína se ha hidrolizado cuando uno o más enlaces amidas se han descompuesto. La descomposición de enlaces amida puede ocurrir involuntariamente o incidentalmente durante la manufactura, por ejemplo debido a calentamiento o corte. Par los propósitos de esta invención, el término proteína hidrolizada significa una proteína que ha sido procesada o tratada de manera que pueda romper los enlaces amidas. La hidrólisis intencional puede hacerse, por ejemplo, tratando una proteína intacta con enzimas o ácidos. Preferiblemente, las proteínas hidrolizadas que se utilizan en las fórmulas de la invención son hidrolizadas en la medida que la relación amino nitrógeno (AN) a total nitrógeno (TN) sea de 0,1 AN a 1,0 TN a 0,4 NA a 1,0 TN, preferiblemente de 0,25 AN a 1,0 TN a 0,4 AN a 1,0 TN. (Las relaciones AN:TN que se dan son sólo para la fuente de proteína de hidrolisato y no representa las relaciones AN:TN dadas en el producto final de la fórmula nutricional pediátrica debido a que se pueden agregar aminoácidos libres como suplemento y alterarían el valor reportado). La proteína también se puede proveer en forma de aminoácidos libres. Preferiblemente, una fórmula según la invención es suplementada con varios aminoácidos libres con el fin de proveer una fórmula nutricionalmente más completa y balanceada.

Los aminoácidos son los bloques de construcción de la biosíntesis de proteína. Los aminoácidos no esenciales son aquellos que son sintetizados en el cuerpo, a partir de amoniaco y varias fuentes de carbón. Los aminoácidos no esenciales incluyen: Alanina (ALA) Serina (SER), Ácido Aspártico (ASP), Ácido Glutámico (GLU), Cisteína (CYS), Tirosina (TYR), Asparagina (ASN), Prolina (PRO), Glicina (GLY) y Glutamina (GLN). La abreviación "GLX" se refiere a GLU más GLN y la abreviación "ASX" se refiere a ASP más ASN.

Los aminoácidos esenciales también se requieren para síntesis de proteína *in vivo* y deben obtenerse de fuentes dietéticas. Ellos son Isoleucina (ILE), Leucina (LEU), Lisina (LYS), Metionina (MET), Fenilamina (PHE), Treonina (THR), Triptofan (TRP), Valina (VAL), Histidina (HIS) y Arginina (ARG) (esenciales en animales jóvenes, pero no en adultos). De los aminoácidos esenciales, triptofan tiene el requerimiento de ingestión diaria más bajo.

Las inferencias directas en cuanto a la digestibilidad de las proteínas pueden obtenerse de análisis que determinan el tipo y concentración de aminoácidos en solución (la porción soluble o digerible) luego de digestión *in Vitro* y nivel de concentración de aminoácidos en la fase sólida (la porción no digerible) luego de la digestión. Ejemplos de aminoácidos libres apropiados para agregar a la fórmula incluyen, más no se limitan a L-triptofán, L-tirosina, L-cisteína, L-aurina, L-metionina, L-arginina y L-carnitina.

SOYA

Un componente de la fórmula nutricional de esta invención es la proteína de soya. Tal como se describe arriba, se puede considerar un número de fuentes de proteína de soya. La proteína de soya es aislada del frijol soya. El frijol soya es una excelente fuente de proteína de alta calidad, en donde aproximadamente de 38% a 40% del frijol soya es proteína. En resumen (tal como se muestra en el Esquema I), el procesamiento de frijol soya incluye la extracción del aceite de los frijoles soya descascarados y dejando hojuelas de frijol soya sin grasa.

Esquema I. Procesamiento del frijol soya

Típicamente, las hojuelas de frijol soya desengrasado son molidas como harina; se les extrae alcohol o alcalina/H₂O para remover los compuestos de sabor y azúcares para hacer los concentrados de proteína y se procesan con agua para remover los azúcares y los compuestos de sabor, se precipitan y se secan para hacer aislados de proteína. El suero y la fibra de proteína son subproductos de los anteriores procesos.

PRODUCTOS NUTRICIONALES

Los productos nutricionales contienen macronutrientes, como son, grasas, proteínas y carbohidratos, en variadas cantidades relativas dependiendo de la edad y estado del usuario final, y con frecuencia, contienen micronutrientes tales como vitaminas, minerales y minerales trazadores. El término "alimento" incluye sólidos y líquidos. El término "producto nutricional" incluye, más no se limita estas categorías alimenticias estatutarias de FDA: alimentos convencionales, alimentos para usos dietéticos especiales, alimentos médicos y fórmulas para infantes. "Los alimentos para usos dietéticos especiales" sirven para proporcionar una necesidad dietética especial que existe por motivo de una condición física, fisiológica o patológica suministrando nutrientes para suplementar la dieta o como un solo elemento de la dieta. Un "alimento médico" es un alimento que es formulado para

ser consumido o administrado enteralmente bajo la supervisión de un médico y el cual sirve para el manejo dietético específico de una enfermedad o condición para la cual requerimientos nutricionales distintivos, basados en principios científicos reconocidos, son establecidos mediante evaluación médica.

Además, un "suplemento dietético" es un producto que sirve para suplementar la dieta por ingestión en tableta, cápsula o forma líquida y no se representa para uso como un alimento convencional o como un solo elemento de una comida o de la dieta.

FÓRMULAS PARA INFANTES

Fórmula para infantes se refiere a formulaciones nutricionales que cumplen normas y criterios de la Ley de Fórmula para Infantes (USC 21 §350(a) y subsiguientes) y su propósito es reemplazar o suplementar leche materna humana. Aunque este tipo de fórmulas están disponibles al menos tres formas distintas (polvo, concentrado líquido y líquido listo para administrar ("RTF"), es convencional hablar de las concentraciones de nutrientes sobre una base "tal como es alimentado" y por lo tanto, RTF se describe a menudo, entendiéndose que las demás formas se reconstituyen o diluyen según instrucciones del fabricante para esencialmente la misma composición y que una persona versada en la técnica puede calcular la respectiva composición para formas concentradas o en polvo.

Fórmula "estándar" o de "término" se refiere a una fórmula para infantes dirigida a infantes que son nacidos en término como primer alimento. Los componentes de proteína, grasa y carbohidrato proveen respectivamente entre 8 y 10, 46 y 50 y 41 y 44% de las calorías; y los rangos de densidad calórica estrechamente entre 660 y 700 kcal/L (o 19-21 Cal/onoz. Fluidas), usualmente entre 675 y 680 (20 Cal/onoz. Fluidas). La distribución de calorías entre los componentes de grasa, proteína y carbohidrato pueden variar en algún grado entre los diferentes fabricantes de fórmulas para infantes de término. SIMILAC™ (Ross Products Division, Abbott Laboratories), ENFAMIL™ (Mead Jonson Nutritionals), y GOOD START™ (Carnation) son ejemplos de fórmulas para infantes de término.

Fórmula "enriquecida con nutrientes" se refiere a fórmula para infantes que es fortificada con respecto a la fórmula "estándar" o de término". La principal característica de definición que diferencia las fórmulas enriquecidas con nutrientes es la densidad calórica; un factor secundario es la concentración de proteína. Por ejemplo, una fórmula con una densidad calórica por encima de 700

Kcal/L o una concentración de proteína por encima de 18 g/L sería considerada como "enriquecida con nutrientes". Típicamente, las fórmulas enriquecidas con nutrientes también contienen niveles más altos de calcio (por ej: por encima de 650 mg/L) y/o fósforo (por ej: por encima de 450 mg/L). Ejemplos incluyen fórmulas Similar NEOSURE™ y Similar Special Care™.

Los productos nutricionales líquidos y en polvo para los cuales se puede determinar la digestibilidad de la proteína de la presente invención son fabricados mediante técnicas generalmente convencionales conocidas para las personas versadas en la técnica. En resumen, estas suspensiones son preparadas, mezcladas, tratadas al calor, estandarizadas, secadas al rocío (si fuere aplicable), empacadas y esterilizadas (si fuere el caso).

PRODUCTOS LÍQUIDOS

Una suspensión de carbohidrato/mineral se prepara calentando primero agua a una temperatura elevada y agitando. Luego se agregan los minerales. Los minerales pueden incluir, más no se limitan, a citrato de sodio, cloruro de sodio, citrato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, fosfato de tricalcio, carbonato de calcio, yoduro de potasio y premezcla de mineral de trazado. Una fuente de carbohidrato, tal como una o más de lactosa, sólidos de jarabe de maíz, sucrosa y/o maldotextrina se disuelve en agua, formando de este modo una solución de carbohidrato. Se puede agregar una fuente de fibra dietética, tal como polisacárido de soya. La suspensión terminada de carbohidrato/mineral se mantiene bajo agitación a temperatura elevada hasta que se mezcle con las demás suspensiones, preferiblemente por un periodo no mayor a 12 horas.

Se prepara una suspensión de aceite combinando y calentando la mezcla de aceite básica. Típicamente, la mezcla de aceite básica contiene algunas combinaciones de soya, coco, oleína de palma, aceite de girasol o de cártamo oléico alto y triglicéridos de cadena media. Se pueden usar emulsificantes, tales como ésteres de ácido tartárico diacetil de mono, diglicéridos, mono y diglicéridos de soya y lecitina de soya. Cualquiera o todas las vitaminas solubles en aceite A, D, E, (R,R,R natural o sintética) y K pueden agregarse individualmente o como parte de una premezcla. También se puede agregar beta caroteno, que puede servir como un antioxidante *in vivo*, como también un estabilizador como carragenina. A la suspensión de aceite se pueden agregar aceites que contengan LCP específicos importantes para esta invención (como DHA y AA). La suspensión de aceite terminada es mantenida bajo agitación hasta que se mezcle

con otras suspensiones, preferiblemente durante un período no mayor de 12 horas.

Una proteína en suspensión de agua se preparara calentando primero agua a una temperatura elevada adecuada agitando. Luego se agrega al agua la fuente de proteína agitando. Típicamente, esta fuente de proteína es intacta o proteína de leche hidrolizada (por ej: suero, caseína), proteína de vegetal intacta o hidrolizada (por ej: soya), aminoácidos libres y mezclas de lo mismo. En general, en esta invención se puede utilizar cualquier fuente conocida de nitrógeno de amino. La suspensión de proteína terminada se mantiene bajo agitación a una temperatura elevada hasta que se mezcle con las demás suspensiones, preferiblemente por un periodo no mayor de dos horas. Como alternativa, se puede mezclar alguna proteína en una emulsión de proteína-en-grasa en lugar de proteína-en-agua.

La proteína en agua y las suspensiones de carbohidrato/mineral son mezcladas con agitación y la suspensión mezclada que resulte es mantenida a temperatura elevada. Luego de una breve demora (unos cuantos minutos), se agrega la suspensión de aceite a la suspensión mezclada a partir del paso anterior, agitando. Como alternativa a la adición a la mezcla de aceite, se pueden agregar aceites LCP directamente a la mezcla que resulte de combinar la proteína y las suspensiones de aceite de carbohidrato/mineral.

Luego de agitación suficiente para combinar completamente todos los constituyentes, se ajusta el pH de la mezcla terminada al rango deseado. Luego, la suspensión mezclada es sometida a desaireación, tratamiento de calor a temperatura ultra alta, emulsificación y homogenización y luego se enfría a temperatura refrigerada. Preferiblemente, una vez se hayan hecho los anteriores pasos, se hacen las debidas pruebas analíticas de control de calidad. Basados en los resultados analíticos de las pruebas de control de calidad, se agrega una cantidad adecuada de agua al lote agitando para que se diluya.

Se prepara una solución de vitamina que contenga vitaminas solubles en agua y minerales de trazado (incluido selenato de sodio) y se agrega a la mezcla de suspensión procesada agitando. Se prepara una solución separada que contenga nucleótidos y también se agrega a la suspensión mezclada procesada, agitando.

El pH del producto final puede ajustarse nuevamente para alcanzar una estabilidad óptima del producto. Luego, el producto terminado es llenado en los respectivos contenedores metálicos, de vidrio o plástico y sometido a esterilización terminal mediante el uso de tecnología convencional. Alternativamente, el

producto líquido puede esterilizarse asépticamente y llenarse en contenedores plásticos.

PRODUCTOS EN POLVO

Se prepara una suspensión de carbohidrato/mineral tal como se describe arriba para la fabricación del producto líquido.

Se prepara una suspensión de aceite tal como se describió para la fabricación del producto líquido con las siguientes excepciones: (1) típicamente, al polvo no se agregan emulsificantes (nomo, diglicéridos de lecitina) ni estabilizadores (carragenina), (2) además del beta caroteno, se pueden agregar otros antioxidantes, tales como tocoferoles mezclados y ascorbil palmitato para ayudar a mantener la calidad oxidativa del producto durante cualquier proceso posterior de secado de rocío, y (3) se agregan los LCP luego de mezclar las suspensiones en lugar de a la suspensión de aceite.

Se prepara una proteína en suspensión de agua tal como se describe arriba para la fabricación del producto líquido.

Se mezcla la suspensión de carbohidrato/mineral, la proteína de suspensión en agua y la suspensión en aceite de un modo similar al que se describe para la fabricación del producto líquido. Luego del ajuste del pH de la mezcla terminada, se agregan los LCP a la suspensión mezclada agitando. Se aconseja que los LCP se midan lentamente en el producto a medida que la mezcla pasa a través de un conducto a una tasa constante justo antes de homogenización (mezcla en línea).

Luego de desaireación, tratamiento al calor a temperatura ultra alta, emulsificación y homogenización, se puede evaporar la mezcla procesada para aumentar el nivel de sólidos de la mezcla y facilitar un secado por rocío más eficiente. Luego, la mezcla pasa a través de un pre-calentador y de una bomba a alta presión y se seca al rocío mediante tecnología convencional de secado por rocío. El polvo secado por rocío puede ser aglomerado y luego empacado en tarros metálicos o plásticos o bolsas de lámina al vacío, nitrógeno u otro ambiente inerte.

Las variaciones en cualquiera de estos procesos de fabricación son conocidas o serán aparentes rápidamente para las personas versadas en la técnica. El propósito no es que la invención se limite a ningún proceso de manufactura en particular. Se incorpora el texto completo de todas las Patentes US mencionadas.

ENZIMAS GÁSTRICAS E INTESTINALES

Las enzimas utilizadas para la digestión *in Vitro* arriba descritas se produjeron de acuerdo con las normas de la Pharmacopeia de EE.UU. Por lo tanto, la actividad de las enzimas es consistente de lote a lote. La Pharmacopeia de EE.UU (USP) es una organización no gubernamental que fomenta la salud pública mediante el establecimiento de normas de última tecnología que garanticen la calidad de los medicamentos y otras tecnologías para el cuidado de la salud. Estas normas son desarrolladas mediante un proceso de participación pública y son aceptadas a nivel mundial.

Las normas desarrolladas por USP son publicadas en la *United States Pharmacopeia* y en *National Formulary (USP-NF)*, publicaciones que son reconocidas en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (USC 21 § 321 y subsiguientes).

Enzimas indicadas para uso en el método que se describe aquí incluyen, más no se limitan a pepsina, peptidasas, pancreatina, proteinasa, papaina, tripsina y quimotripsina.

Digestión de proteína *in Vitro*

El proceso digestivo *in vivo* es difícil de reproducir con exactitud. Sin embargo, varias condiciones que existen *in vivo* pueden reproducirse *in vitro*. Las pruebas de digestibilidad *in vitro* deben hacerse bajo condiciones que sean lo más cercanas posibles a las condiciones *in vivo*. Por ejemplo, el pH y las enzimas del sistema digestivo deben incorporarse en el proceso de digestión *in vitro*. Igualmente, la digestión *in Vitro* debe ser de una duración correspondiente al tiempo en que las proteínas residan en el tracto digestivo. El proceso de digestión *in Vitro* que se describe abajo imita el pH y conformación de las enzimas gástricas e intestinales de infantes jóvenes. El tiempo de la digestión *in Vitro* también imita el tiempo requerido para que el alimento pase a través del tracto digestivo de infantes jóvenes. Las digestiones de proteína de productos nutricionales se prepararon mediante el siguiente procedimiento:

Se preparan 80 mL de una muestra de producto nutricional obteniendo un volumen de producto nutricional listo para alimentar, reconstitución de polvo o dilución de concentración líquida. Se traspa cuantitativamente la suspensión en un frasco volumétrico de 100 mL y se diluyó en 100 mL con agua. (La suspensión debe prepararse de modo que el frasco volumétrico de 100 mL contenga aproximadamente 1,625 gramos de proteína y de modo que la alícuota introducida en el vial de 20 mL con tapa rosca contenga aproximadamente 0,1625 gramos de

proteína. La calidad de los resultados de la prueba depende, en cierto grado, del uso de una relación constante de enzima a proteína de muestra).

Se pipetea 10 mL de la muestra diluida en un vial de 20 mL con tapa rosca.

Se ajusta el pH de la alícuota de 10 mL a 4,5 con 1M de ácido clorhídrico.

Se agregan 32 mg de Pepsina USP (*U.S. Pharmacopeia*, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852) y se agita para suspender totalmente la pepsina.

Se incuba en un vial a 37°C durante 30 minutos.

Se eleva el pH a 7,0 con 0,5 M de NaHCO₃.

Se agregan 3,0 mL de suspensión recién preparada de Amilasa de Proteasa Pancreática USP (*U.S. Pharmacopeia*, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852) a 35 mg/mL en 0,1 M de NaHCO₃. Se agita para suspender totalmente la enzima.

Se incuba el vial a 37°C durante 60 minutos.

Se sumerge el vial en un baño de agua hirviendo durante 4 minutos. Se enfría a temperatura ambiente.

Se traspa cuantitativamente la digestión resultante en un frasco volumétrico vacío de 25 mL utilizando agua para ayudar en la transferencia. Se diluye con agua la digestión en el frasco y se registra el peso.

Los blancos del reactivo son digeridos al lado de las muestras nutricionales para uso en el cálculo de las porciones totales y solubles resultantes de los aminoácidos en las muestras digeridas.

Se tomaron alícuotas separadas de la digestión para determinar el perfil del aminoácido y las concentraciones de triptofan. Sin embargo, si el perfil del aminoácido y las concentraciones de triptofan deben determinarse de la misma alícuota de digestión, no se requieren los pasos de separación.

Perfil del aminoácido

Antes de hacer la prueba del perfil del aminoácido, se transfirieron por pipeta 100 µL de la digestión en una ampollita vacía de 2 mL y se registró el peso. Se agregaron 2,0 mL de 6 M de HCl y se colocó la ampollita bajo una cobija de nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 22 horas. En seguida el digesto se evaporó hasta secarse y luego se resuspendió en 2 mL de tamponador Na-S. La resuspensión se filtró en un acrodisco Gelman (0,45µm, Gelman P/N 4497).

Antes de probar el perfil del aminoácido soluble, se transfirieron por pipeta 10 mL del digesto en un tubo centrífugo vacío de 50 mL. Se agregaron 10 mL de

ácido tricloroacético al 24%, se tapó el tubo y se mezcló bien. Se registró el peso del contenido del tubo. El tubo y su contenido se centrifugaron a una gravedad de 3000 veces durante 30 minutos, el líquido se filtró a través de un papel Whatman No. 41. Se transfirieron por pipeta 200 μ L del filtrado a una ampollita vacía de 2 mL y se registró el peso de la muestra. Al igual que con la prueba del aminoácido total, se agregaron 2,0 mL de 6 M de HCl y se colocó la ampollita bajo una cobija de nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 22 horas. En seguida el digesto se evaporó hasta secarse y luego se resuspendió en 2 mL de tamponador Na-S. La resuspensión se filtró a través de un Acrodisco Gelman (0,45, Gelman P/N 4497).

Si se deben determinar perfiles de aminoácido solubles y totales de la misma alícuota de digestión, no se requiere un paso de separación (como centrifugación).

Las proteínas son hidrolizadas a sus aminoácidos constituyentes mediante hidrólisis de ácido y el hidrolisato ácido se prueba con un analizador automatizado de aminoácido (Analizador de aminoácido Modelo 6300, Beckman Instruments, Inc., Palo Alto, CA). El analizador utiliza cromatografía de intercambio de iones para separar los aminoácidos individuales y derivación de pos-columna con ninhidrina para generar derivados de aminoácidos que luego son detectados y cuantificados por un colorímetro.

Determinación de triptofan

Las determinaciones de triptofan se hicieron según el método descrito por S.E. Garcia y J.H. Baxter en *Determination of Tryptophan Content in Infant Formulas and Medical Nutritionals*, J HOAC Int. 1992 Nov. Dic; 75(6):1112-9, la cual se incorpora en este contexto por referencia.

Para la determinación de triptofan de la proteína total, se transfirieron 3,0 mL del digesto a un frasco volumétrico de 50 mL. Se agregó 1,0 mL de la solución de pronasa (1,7 mg/mL en 0,05 M de TRIS, a un pH de 7,5) y el volumen se diluyó a 50 mL con un tamponador de un pH de 7,5. Luego, la solución de 50 mL se incubó a 50°C durante 6 horas. En seguida, el triptofan se determinó mediante el procedimiento HPLC.

Para la determinación de triptofan de la proteína soluble, se transfirieron por pipeta 6,0 mL del filtrado preparado para la determinación del aminoácido soluble a un vaso de 50 mL. Se agregaron 30 mL de 0,05 M de TRIS, a un pH de 7,5. Se ajustó el pH a 7,5 utilizando solución de hidróxido de potasio al 45%. Al igual que

con la prueba de triptofan para proteína total, se agregó 1,0 mL de solución de pronasa (1,7 mg/mL en 0,05 M de TRIS, a un pH de 7,5) y el volumen se diluyó a 50 mL con tamponador con pH de 7,5. En seguida, los 50 mL de solución se incubaron a 50°C durante seis horas. El triptofan se determinó mediante procedimiento HPLC.

Sistema HPLC para determinación de triptofan

Columna: YMC ODS-AQ, 4,6 x 250 mm, 120 Å, 5µm, Waters #AQ12S052546WT.

Fase móvil A: 900 mL 0,02 M de KH_2PO_4 , 100 mL de acetonitrilo; pH 3,1; con H_3PO_4 .

Fase móvil B: 200 mL agua de laboratorio, 800 mL de acetonitrilo.

Tasa de flujo; 0,5 mL/minuto.

Temperatura: 20°C

Detección: UV a 280 nm, 214 nm.

Inyección: 10µL

Tiempo de corrida: 50 minutos.

Programa de elusión: 0% B de 0-5 minutos, 0-25% B de 5-34 minutos, 25-100% B de 34-35 minutos, 100% B de 35-37 minutos, 100-0% B de 37-38 minutos.

Soluciones estándar: Abbott Laboratories PPD L-Triptofan a aproximadamente 28 mg/L (Estándar Alto), aproximadamente 14 mg/L (Estándar Medio) y aproximadamente 7 mg/L (Estándar Bajo) en agua de laboratorio.

Cálculo de la digestibilidad de la proteína

Agregue concentraciones del perfil del aminoácido y concentración de triptofán para la Proteína Total Blanco reactiva. Designe estos valores como "RT".

Agregue las concentraciones del perfil del aminoácido y la concentración de triptofán para la Proteína Soluble Blanco Reactiva. Designe este valor como "RS".

Agregue las concentraciones del perfil del aminoácido y la concentración de triptofán para la Proteína Total de Digestión de Muestra. Designe este valor como "IT".

Agregue las concentraciones del perfil del aminoácido y la concentración de triptofán para la Proteína Soluble de Digestión de Muestra. Designe este valor como "IS".

Calcule la Digestibilidad de la Proteína así:

$$\text{Digestibilidad de la Proteína} = \frac{\text{IS} - \text{RS}}{\text{IT} - \text{RT}} \times 100$$

Todas las referencias, incluidas publicaciones, solicitudes de patente y patentes que se citan aquí se incorporan por referencia en el mismo grado como si cada referencia se indicara individual y específicamente para ser incorporada por referencia y se incluyera en su totalidad en este contexto.

El uso de los términos "un(a)" y "el/la" y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe interpretarse para que cubra tanto el número singular como el plural, salvo que se indique al contrario o se contradiga claramente por el contexto. La mención de los rangos de valores se hace únicamente como para abreviar el método de referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del rango, salvo indicación al contrario, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si se hubiera mencionado individualmente. Todos los métodos que se describen aquí pueden hacerse en cualquier orden adecuado, salvo indicación al contrario o que claramente se contradiga por el contexto. El uso de los ejemplos o del texto de los ejemplos (por ej: "tal como") en este contexto, es solo para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención, salvo indicación al contrario. Ningún texto en la especificación debe considerarse como que indique un elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Si bien algunas ventajas y objetos se han identificado expresamente, debe entenderse que es posible que algunas realizaciones de la invención. No provean todas, o ninguna de las ventajas y objetos que se identifican expresamente.

En esta invención se describen las realizaciones preferidas de la misma, incluido el mejor modo que los inventores conocen para llevar a cabo la invención. Obviamente, variaciones de dichas realizaciones preferidas serán aparentes para las personas versadas en la técnica luego de leer la anterior descripción. Los inventores esperan que personas versadas empleen dichas variaciones según sea indicado y el propósito de los inventores es que la invención se practique de una forma diferente a la que se describe específicamente aquí.

Por lo tanto, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto materia mencionado en las reivindicaciones adjuntas tal como lo permite la ley aplicable. Más aún, la invención abarca cualquier combinación de los elementos arriba descritos en todas las variaciones posibles de los mismos, salvo indicación al contrario o que claramente se contradiga por el contexto.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más aún la invención, pero naturalmente, no deben interpretarse como que limiten su alcance de ningún modo.

Ejemplo 1

Se obtuvieron tres hidrolisatos de proteína de suero Arla en polvo (WPH), Alternados Arla WPH 1, 2 y 3 de Arla Foods Ingredients ambas Nr. Vium DK-6920 Videbaek Dinamarca. Se digirieron *in Vitro* 80 mL de GOOD START™ de Nestlé reconstituido que también contenían aproximadamente 1,625 gramos de proteína junto con un blanco reactivo de acuerdo con el proceso arriba descrito. Se determinó el perfil de aminoácido y las concentraciones de triptofan para la digestión total y la porción soluble de la digestión tal como se describe. La Tabla 1 muestra los perfiles de aminoácido. La Tabla 2 muestra una comparación de la digestibilidad de la proteína.

Tabla 1. Perfil del aminoácido del Ejemplo 1. Muestras Digeridas. La concentración es en gramos de aminoácido por 100 gramos de proteína total.

Aminoácido	Arla 1	Arla 2	Arla 3	GOOD START™ de Nestle
ASX	9,70	11,7	10,1	10,3
THR	6,57	7,73	6,87	7,11
SER	4,46	5,21	4,64	4,69
GLX	16,2	19,6	17,0	16,7
PRO	5,73	6,88	5,97	5,83
GLY	1,34	1,64	1,33	1,32
ALA	4,46	5,22	4,69	4,74
CYS	1,66	2,03	1,81	0,99
VAL	4,97	5,90	5,54	5,34
MET	1,64	1,87	1,66	1,69
ILE	5,38	6,45	6,11	6,26
LEU	8,84	10,2	9,88	9,40
TYR	2,40	2,59	2,63	2,31
PHE	2,64	2,91	3,02	2,76
HIS	1,70	1,94	1,82	1,76
LYA	8,78	10,3	9,06	8,69
ARG	2,07	2,44	2,26	2,06
TRP	1,36	1,27	1,50	1,22
TOTAL	89,9	105,9	95,9	93,2

Nota: TRP se determinó por HPLC. Estos valores se basan en las concentraciones totales de proteína de 77,0%, 78,0%, 78,5% y 12,3% para Arla 1, Arla 2, Arla 3 y polvo GOOD START™, respectivamente.

Tabla 2. Comparación de Digestibilidad de proteína.

Producto de proteína de suero	Proteína soluble luego de digestión (como gramos de aminoácido por 100 gramos de proteína)*
GOOD START™ de Nestlé	93,2
Alternado 1 de Arla WPH	89,9
Alternado 2 de Arla WPH	105,9
Alternado 3 de Arla WPH	95,9

* es decir, como gramos de aminoácidos totales en proteína soluble por 100 gramos de proteína de la muestra total.

Debido a que la digestibilidad WPH puede reducirse mediante el proceso de fabricación de la fórmula para infantes, las conclusiones definitivas con respecto a la digestibilidad de este producto nutricional se sacan mejor de las comparaciones de las fórmulas para infantes.

Ejemplo 2

Se reconstituyeron en hierro bajo tres muestras de SIMILAC™ y tres muestras de polvo GOOD START™ de Nestlé se reconstituyeron en agua; 80 mL de cada reconstitución contenía aproximadamente 1,625 gramos de proteína. Las muestras de la fórmula se digirieron *in Vitro* junto con un blanco reactivo de acuerdo con el proceso descrito. El proceso de digestión *in Vitro* que se describió antes imita el sistema digestivo de infantes jóvenes en los parámetros de pH, enzimas presentes y tiempo de digestión. Se determinó el perfil de aminoácido y las concentraciones de triptofan para la digestión total y la porción soluble de la digestión tal como se describió. La Tabla 3 muestra un ejemplo de un perfil de aminoácido. Se hicieron cálculos de digestibilidad de proteína tal como se describe. La Tabla 4 muestra una comparación de la digestibilidad de la proteína.

Tabla 3. Perfil de aminoácido del Ejemplo 2 Muestras Digeridas. Las concentraciones son como mg/L de la suspensión de la muestra.

Aminoácido	Blanco reactivo		Fórmula para infante	
	Proteína total	Proteína soluble	Proteína total	Proteína soluble
ASX	430	375	1914	1703
THR	161	134	1065	939
SER	204	173	1082	981
GLX	434	391	3693	3428
PRO	152	130	1562	1232
GLY	242	209	558	462
ALA	167	141	825	739
CYS	45	29	181	136
VAL	170	137	1218	1003
MET	34	27	407	372
ILE	142	113	1107	954
LEU	182	143	1861	1580
TYR	150	127	850	757
PHE	112	90	825	650
HIS	88	75	496	420
LYA	237	218	1613	1533
ARG	224	205	733	676
TRP	85	69	306	244
TOTAL	3259	2786	20,296	17,809

Digestibilidad de la Proteína =

17,809 – 2,786

20,296 – 3,259

x 100 = 88,2%

Tabla 4. Comparación de Digestibilidades de proteína de SIMILAC™ y polvos GOOD START™ de Nestlé

Fórmula para infantes	Digestibilidad de la proteína <i>in Vitro</i>
Polvo GOOD START™ de Nestlé #107EWGS0159S	89,0% +/- 1,2% (n=3)
SIMILACTM con Polvo de hierro bajo #61927RE	87,8% +/- 0,5% (n=3)

REIVINDICACIONES:

1. Un método para determinar la digestibilidad de proteínas, el método comprende los pasos de:

digerir una muestra de un producto nutricional y un blanco reactivo con al menos una enzima;

terminar el proceso de digestión;

determinar la concentración total de cada una de una pluralidad de aminoácidos para la muestra y el blanco;

determinar la concentración total de triptofán para la muestra y el blanco;

determinar la concentración soluble de cada una de la pluralidad de aminoácidos para la muestra y el blanco;

determinar la concentración soluble de triptofán para la muestra y el blanco;

y,

calcular el porcentaje de aminoácidos en la muestra digerida del producto nutricional.

2. El método de la reivindicación 1, que además comprende los pasos de:

separar cada una de la muestra digerida y el blanco en una primera porción y en una segunda porción;

determinar la concentración total de cada una de la pluralidad de aminoácidos de la primera porción de la muestra y de la primera porción del blanco;

determinar la concentración total de triptofán de la primera porción de la muestra y de la primera porción del blanco;

separar cada una de la segunda porción de la muestra y de la segunda porción del blanco en una fase líquida y en una fase sólida;

determinar una concentración soluble de cada una de la pluralidad de aminoácidos en la fase líquida; y

determinar una concentración soluble de triptofán en la fase líquida.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el paso de separación se selecciona del grupo compuesto por acidificación, precipitación, centrifugación, filtración y una combinación de centrifugación y filtración.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de calcular el porcentaje de aminoácidos solubles comprende:

agregar las concentraciones totales de la pluralidad de concentraciones de aminoácidos y triptofán de la muestra y el blanco;

determinar la diferencia en la concentración total de la pluralidad de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco;

agregar la concentración soluble de la pluralidad de la concentración de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco;

determinar la diferencia en concentración soluble de la pluralidad de concentración de aminoácidos y triptofán entre la muestra y el blanco;

dividir la diferencia en concentraciones solubles por la diferencia en concentraciones totales para determinar un cociente; y multiplicar el cociente por 100;

multiplicar el cociente por 100.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el producto nutricional es una fórmula para infantes.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de digestión utiliza una o más enzimas dirigidas a imitar el medioambiente de un tracto gastrointestinal humano.

7. El método de la reivindicación 6, en donde las enzimas son seleccionadas del grupo compuesto por pepsina, peptidasas, pancreatina, proteinasa, proteasa amilasa pancreática, papaína, tripsina y quimotripsina.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de digerir la muestra comprende los pasos de:

obtener la muestra de un producto nutricional;

ajustar el pH a aproximadamente 4,5;

agregar pepsina;

incubar la muestra;

aumentar el pH a aproximadamente 7,0;

agregar pancreatina, proteinasa; e

incubar la muestra.

9. El método según la reivindicación 8, en donde la pepsina es preparada de acuerdo con las normas USP (*United States Pharmacopeia*) para la actividad de la enzima.

10. El método de la reivindicación 8, en donde la pancreatina proteinasa es preparada de acuerdo con las normas USP (*United States Pharmacopeia*) para la actividad de la enzima.

11. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de terminar la digestión comprende sumergir la muestra en un baño de agua hirviendo.

12. El método de la reivindicación 1, en donde al menos una enzima es una enzima gástrica o intestinal preparada de acuerdo con las normas USP (*United States Pharmacopeia*) para la actividad de la enzima.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 32
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

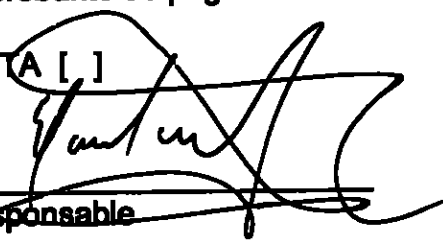
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación: 05017060 00000000 Folios: 55
Fecha (ADM): 2005-02-23 16:12:23
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
ABBOTT LABORATORIES

Oficio N° 2477

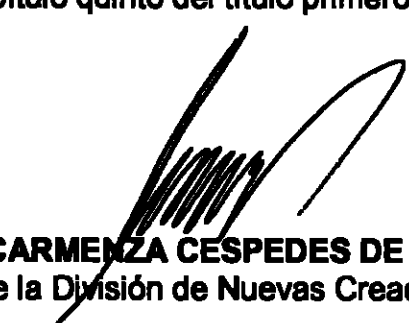
ASUNTO:	Radicación N°	05-17060
	Solicitud internacional	PCT/US2003/023876
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 01 ABR 2005.

202030

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia