

Q.P.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

05-30296

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "FORMULACIONES NUTRICIONALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS SIMBIOTICAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A23C 9/13

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 6 ABR 2003

# PETITORIO



Indicador: 030623 000333 Folios: 76  
 Fecha (MC): 2005-04-05 17:33:16  
 Trámite: 011 PCT-PAIDET 379 FASE NAC 411 PRESENTA  
 Dependencia: 252 ESTACION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO 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: **WYETH**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,  
Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos  
de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de  
New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,  
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 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: KAUP, Susan, Marie; WILSON, Jeffrey, Lynn; KOSTEK, Beverley,  
Marie y FRANTZ, David, Curtis.

Dirección: 108 East Knight Avenue, Collingswood, NJ 08109; 3868 North Forest  
Drive, Doylestown, PA 18901; 8 Hampton Lane, Glenn Mills, PA 19342 y 291  
Diamond Street, Pottstown, PA 19484.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/031928

Fecha: 08/10/03

Publicación Internacional No. WO 2004/032639 A1

Fecha: 22/04/04

⑥

### Título (54)

**"FORMULACIONES NUTRICIONALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS  
SIMBIOTICAS"**

⑦

**Clasificación Internacional (51) A23C 9/13**

⑧

### Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/10/02

(31) Número de Solicitud

60/418,109

⑨

**Comprobante de Pago No. 05-22,134**

**Fecha: Marzo 30 de 2005**

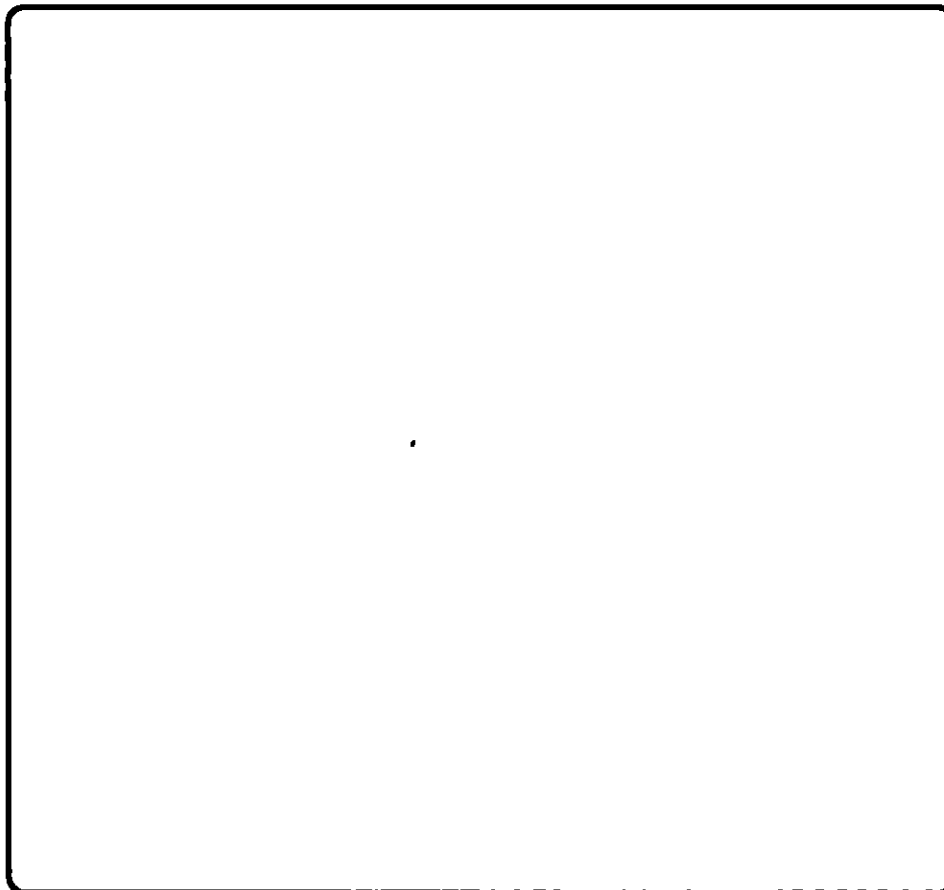
10

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, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

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

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 89020256 20050330

Folios: 77

Fecha GEN: 2005-04-05 17:20:26

Trámite : 31: PCT-PATENT 375 FOLIO 2001 411 FOLIO 2002

Deposición: 2005 117.3102 22 MONEDAS COLOMBIANAS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 22,134  
FECHA : MARZO 30 DE 2005

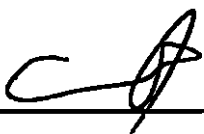
##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 29721118 | 30/03/2005 | 2,215,000.00 |

##### CONCEPTO #####

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

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

2

3

**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 está 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

3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582  
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

---

**PODER**

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

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

Marilyn L. Mitchell  
Notario Público, Estado de New Jersey  
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

**APOSTILLA**

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

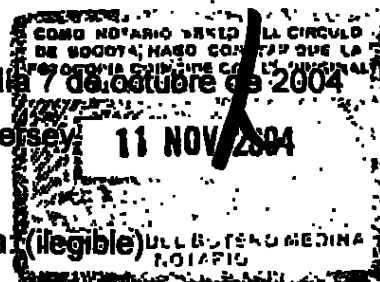
**CERTIFICADO**

5. en Trenton, New Jersey
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A210247
9. Sello/Estampilla

Hay un sello dorado.

6. el día 7 de octubre de 2004

10. Firma (ilegible)



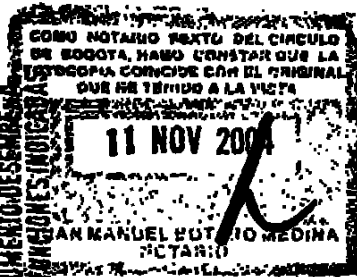
Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

283161  
Anita Escobar  
Cuya firma aparece en el  
DOCUMENTO DESEMPESADO  
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 13:40

hcb  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

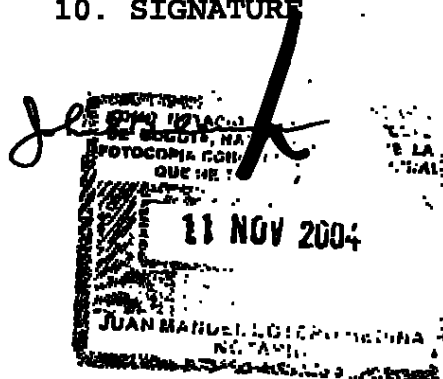
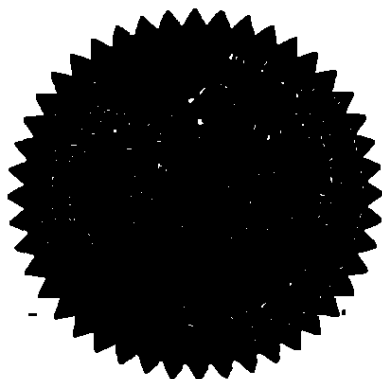
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Dado y firmado

  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,  
Estado de New Jersey 07940,  
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA 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 LLOREDA 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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir 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 LLOREDA 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

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,  
State of New Jersey 07940,  
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, ~~the said proceedings be passed over to the courts~~ ~~the said agents be authorized 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 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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: 6th day of October 2004  
Wyeth

  
William H. Calnan  
Assistant Secretary

**CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)**

Estados Unidos de América  
Estado de New Jersey {ss  
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció  
William H. Calnan, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es  
de WYETH la compañía nombrada en el documento  
que antecede, una sociedad debidamente organizada  
y existente conforme a las leyes del Estado de  
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada  
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,  
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,  
legalmente constituida para un período de duración  
que aún no ha terminado, que dicha compañía es la  
conforme a las leyes del Estado de Delaware,  
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 la  
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 Madison, Estado de New  
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, 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 New Jersey {ss  
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally  
came, William H. Calnan  
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 he is the  
Assistant Secretary of WYETH the company named  
within, a Corporation organized and existing under  
the laws of State of Delaware, United States of  
America, domiciled at the City of Madison, County of  
Morris, State of New Jersey, United States of  
America, legally constituted for a period of tenure not  
yet expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of State of Delaware, 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  
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of  
February 4, 1926, 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.

*Marilyn L. Mitchell*

MARILYN L MITCHELL  
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY  
My Commission Expires February 8, 2005

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

## PCT

### REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

|                                                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Referencia al expediente del solicitante o del mandatario<br>AM100257 | PARA ACCIÓN ADICIONAL ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior |                                                                   |
| No. de solicitud internacional<br>PCT/US 03/31928                     | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)<br>08/10/2003                                                                                                     | (Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año)<br>11/10/2002 |
| Solicitante<br>WYETH                                                  |                                                                                                                                                                     |                                                                   |

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 5 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

#### 1. Base s del Reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual ésta fue presentada, a no ser que se indique bajo este inciso.

☐ la búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1 (b)).

b. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descritos en la solicitud internacional, la búsqueda fue llevada a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.

☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible en computadora.

☐ ha sido proporcionada la declaración de que el listado de secuencias escrito subsecuentemente proporcionado no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.

☐ ha sido proporcionada la declaración de que la información registrada en forma legible en computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones fueron no buscables (Ver Casilla I).

3. ☐ Carencia de unidad de invención (ver Casilla II).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba como lo envió el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al resumen

☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.

☐ esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es: Figura No. \_\_\_\_\_

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ Ninguna de las Figuras

☐ porque al solicitante le faltó sugerir una Figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

**No. de Solicitud Internacional**  
**PCT/US 03/31928**

3

AA

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional  
PCT/US 03/31928

9

| DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación) |                                                                                                                                                                 |                                       |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Categoría*                                              | Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes                                                                              | Pertinente para la Reivindicación No. |
| A                                                       | WO 98 31241 A (SAWATZKI GUENTHER; STAHL<br>BERND (DE), NUTRICIA NV (NL))<br>23 Julio 1998 (1998-07-23)<br>página 11 – página 13; reivindicaciones 1, 5, 6, 8-11 | I-12                                  |
| T                                                       | BELITZ; GROSCH.: "Food Chemistry"<br>1999, SPRINGER, GERMANY XP002271812<br>Capítulo 10.2.1.2<br>Página 492                                                     | I-12                                  |

12

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/31928

| Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de publicación       |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| WO 0160346                                            | A                    | 23-08-2001                           | AU 3828501 A 27-08-2001    |
|                                                       |                      |                                      | BR 0108478 A 22-04-2003    |
|                                                       |                      |                                      | CA 2400737 A1 23-08-2001   |
|                                                       |                      |                                      | CN 1406111 T 26-03-2003    |
|                                                       |                      |                                      | EP 1255449 A2 13-11-2002   |
|                                                       |                      |                                      | JP 2003522784 T 29-07-2003 |
|                                                       |                      |                                      | WO 0160346 A2 23-08-2001   |
| US 6241983                                            | B1                   | 05-06-2001                           | US 6180099 B1 30-01-2001   |
|                                                       |                      |                                      | US 5744134 A 28-04-1998    |
|                                                       |                      |                                      | US 5531989 A 02-07-1996    |
|                                                       |                      |                                      | US 5531988 A 02-07-1996    |
|                                                       |                      |                                      | AU 709155 B2 19-08-1999    |
|                                                       |                      |                                      | AU 4013695 A 23-05-1996    |
|                                                       |                      |                                      | CA 2203762 A1 09-05-1996   |
|                                                       |                      |                                      | EP 1262192 A2 04-12-2002   |
|                                                       |                      |                                      | EP 0787006 A1 06-08-1997   |
|                                                       |                      |                                      | WO 9613271 A1 09-05-1996   |
| WO 0033854                                            | A                    | 15-06-2000                           | NL 1010770 C2 13-06-2000   |
|                                                       |                      |                                      | AU 1896600 A 26-06-2000    |
|                                                       |                      |                                      | CA 2353544 A1 15-06-2000   |
|                                                       |                      |                                      | EP 1137424 A1 04-10-2001   |
|                                                       |                      |                                      | ID 29924 A 25-10-2001      |
|                                                       |                      |                                      | JP 2002531510 T 24-09-2002 |
|                                                       |                      |                                      | WO 0033854 A1 15-06-2000   |
|                                                       |                      |                                      | NZ 512253 A 26-09-2003     |
| WO 9831241                                            | A                    | 23-07-1998                           | DE 19701382 A1 23-07-1998  |
|                                                       |                      |                                      | AT 246455 T 15-08-2003     |
|                                                       |                      |                                      | AU 6210698 A 07-08-1998    |
|                                                       |                      |                                      | CA 2278479 A1 23-07-1998   |
|                                                       |                      |                                      | DE 59809205 D1 11-09-2003  |
|                                                       |                      |                                      | DK 957692 T3 01-12-2003    |
|                                                       |                      |                                      | WO 9831241 A1 23-07-1998   |
|                                                       |                      |                                      | EP 0957692 A1 24-11-1999   |
|                                                       |                      |                                      | US 6576251 B1 10-06-2003   |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
OR THE DECLARATION

To:  
WYETH  
Patent Law Department  
Attn. Nagy, Michael R.  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940  
UNITED STATES OF AMERICA

MAK 23 2004

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 17/03/2004

Applicant's or agent's file reference

AM1.00257

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/31928

International filing date  
(day/month/year)

08/10/2003

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland  
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 6818 Palantien 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 apo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Emmanuel Cherqui

14

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

12

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

12

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

**"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.4)**

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

**Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

**Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                          |                                                                                                                                                         |                                                                |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM100257</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US 03/31928</b>  | International filing date (day/month/year)<br><b>08/10/2003</b>                                                                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>11/10/2002</b> |
| Applicant<br><b>WYETH</b>                                |                                                                                                                                                         |                                                                |

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 5 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.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (July 1999)

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

AF  
AB

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No  
PCT/US 03/31928

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23C9/13 A23C9/20 A23L1/09

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)

IPC 7 A23C A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | WO 01 60346 A (AMERICAN HOME PROD)<br>23 August 2001 (2001-08-23)<br>cited in the application<br>claims 1,5,13,14                                                                         | 1,2,4-8               |
| A          | US 6 241 983 B1 (KATKE JEFFREY J ET AL)<br>5 June 2001 (2001-06-05)<br>cited in the application<br>column 3, line 40 - line 46<br>column 3, line 66 -column 4, line 20                    | 1-12                  |
| A          | WO 00 33854 A (LAERE KATRIEN VAN ;NUTRICIA<br>NV (NL); JONG PATRICIA DE (NL))<br>15 June 2000 (2000-06-15)<br>cited in the application<br>page 1, paragraph 1 -page 4, paragraph 2<br>-/- | 1-12                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating 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.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2004

Date of mailing of the international search report

17/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstrasse 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-8240, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Inceisa, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/31928

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                           | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 98 31241 A (SAWATZKI GUENTHER ;STAHL<br>BERND (DE); NUTRICIA NV (NL))<br>23 July 1998 (1998-07-23)<br>page 11 -page 13; claims 1,5,6,8-11 | 1-12                  |
| T          | BELITZ; GROSCH: "Food Chemistry"<br>1999 , SPRINGER , GERMANY XP002271812<br>Chapter 10.2.1.2<br>page 492                                    | 1-12                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 03/31928

12

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 0160346                                | A  | 23-08-2001          | AU | 3828501 A                  | 27-08-2001          |
|                                           |    |                     | BR | 0108478 A                  | 22-04-2003          |
|                                           |    |                     | CA | 2400737 A1                 | 23-08-2001          |
|                                           |    |                     | CN | 1406111 T                  | 26-03-2003          |
|                                           |    |                     | EP | 1255449 A2                 | 13-11-2002          |
|                                           |    |                     | JP | 2003522784 T               | 29-07-2003          |
|                                           |    |                     | WO | 0160346 A2                 | 23-08-2001          |
| US 6241983                                | B1 | 05-06-2001          | US | 6180099 B1                 | 30-01-2001          |
|                                           |    |                     | US | 5744134 A                  | 28-04-1998          |
|                                           |    |                     | US | 5531989 A                  | 02-07-1996          |
|                                           |    |                     | US | 5531988 A                  | 02-07-1996          |
|                                           |    |                     | AU | 709155 B2                  | 19-08-1999          |
|                                           |    |                     | AU | 4013695 A                  | 23-05-1996          |
|                                           |    |                     | CA | 2203762 A1                 | 09-05-1996          |
|                                           |    |                     | EP | 1262192 A2                 | 04-12-2002          |
|                                           |    |                     | EP | 0787006 A1                 | 06-08-1997          |
|                                           |    |                     | WO | 9613271 A1                 | 09-05-1996          |
| WO 0033854                                | A  | 15-06-2000          | NL | 1010770 C2                 | 13-06-2000          |
|                                           |    |                     | AU | 1896600 A                  | 26-06-2000          |
|                                           |    |                     | CA | 2353544 A1                 | 15-06-2000          |
|                                           |    |                     | EP | 1137424 A1                 | 04-10-2001          |
|                                           |    |                     | ID | 29924 A                    | 25-10-2001          |
|                                           |    |                     | JP | 2002531510 T               | 24-09-2002          |
|                                           |    |                     | WO | 0033854 A1                 | 15-06-2000          |
|                                           |    |                     | NZ | 512253 A                   | 26-09-2003          |
| WO 9831241                                | A  | 23-07-1998          | DE | 19701382 A1                | 23-07-1998          |
|                                           |    |                     | AT | 246455 T                   | 15-08-2003          |
|                                           |    |                     | AU | 6210698 A                  | 07-08-1998          |
|                                           |    |                     | CA | 2278479 A1                 | 23-07-1998          |
|                                           |    |                     | DE | 59809205 D1                | 11-09-2003          |
|                                           |    |                     | DK | 957692 T3                  | 01-12-2003          |
|                                           |    |                     | WO | 9831241 A1                 | 23-07-1998          |
|                                           |    |                     | EP | 0957692 A1                 | 24-11-1999          |
|                                           |    |                     | US | 6576251 B1                 | 10-06-2003          |

20

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA  
PROPIEDAD INTELECTUAL  
Oficina internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
22 Abril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2004/032639 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
9/20, A23L 1/09

A23C 9/13, (74) Agente: NAGY, Michael, R.; Wyeth, Patent Law  
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/031928

(22) Fecha de Presentación Internacional: 8 Octubre 2003 (08.10.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:  
60/418,109 11 Octubre 2002 (11.10.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): WYETH  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores; e  
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): KAUP, Susan, Marie  
[US/US]; 108 East Knight Avenue, Collingswood, NJ 08109 (US).  
WILSON, Jeffrey, Lynn [US/US]; 3868 North Forest Drive, Doylestown,  
PA 18901 (US). KOSTEK, Beverley, Marie [GB/US]; 6 Hampton Lane,  
Glenn Mills, PA 19342 (US). FRANTZ, David, Curtis [US/US]; 291  
Diamond Street, Pottstown, PA 19464 (US).

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente  
Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada  
con reporte de búsqueda internacional.  
antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las  
reivindicaciones y para ser publicado nuevamente en el caso  
de la recepción de las enmiendas.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a  
las "Notas de Guía sobre los Códigos y Abreviaturas" que  
aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del  
PCT.

(54) Título: FORMULACIONES NUTRICIONALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS SIMBIOTICAS

(57) Resumen: Se proporcionan las composiciones nutricionales que comprenden oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas, las cuales son útiles en la erradicación de microorganismos patógenos en los tractos gastrointestinales de los pacientes.

WO 2004/032639

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
22 April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/032639 A1

- (51) International Patent Classification: A23C 9/13, 9/20, A23L 1/09
- (21) International Application Number: PCT/US2003/031928
- (22) International Filing Date: 8 October 2003 (08.10.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/418,109 11 October 2002 (11.10.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): KAUP, Susan, Marie [US/US]; 108 East Knight Avenue, Collingswood, NJ 08109 (US). WILSON, Jeffrey, Lynn [US/US]; 3868 North Forest Drive, Doylestown, PA 18901 (US). KOSTEK, Beverley, Marie [GB/US]; 6 Hampton Lane, Glenn Mills, PA 19342 (US). FRANTZ, David, Curtis [US/US]; 291 Diamond Street, Pottstown, PA 19464 (US).
- (74) Agent: NAGY, Michael, R.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (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, EG, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report
  - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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.



WO 2004/032639 A1

(54) Title: NUTRITIONAL FORMULATIONS CONTAINING SYMBIOTIC SUBSTANCES

(57) Abstract: Nutritional compositions are provided which comprise oligofructose, sialyllactose and probiotic bacteria, which are useful in the eradication of pathogenic microorganisms in the gastrointestinal tracts of patients.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional, caracterizada porque comprende oligofructosa, sialilactosa y bacterias  
5 probióticas.

2. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la bacteria probiótica es *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*.

10 3. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende, o es capaz de comprender después de la dilución con agua, 0.1 g/litro a 10 g/litro de oligofructosa; 6 mg/litro a 10 g/litro de sialilactosa;  $10^6$  a  $10^{14}$  ufc/litro de *L.*  
15 *acidophilus* y  $10^6$  a  $10^{14}$  ufc/ de *B. lactis*.

4. Un método para erradicar organismos patógenos en el tracto gastrointestinal de un paciente en necesidad de los mismos, caracterizado porque comprende administrar enteralmente al paciente una composición nutricional que  
20 comprende oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas.

5. El uso de oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas en la fabricación de un medicamento para erradicar organismos patógenos en el tracto  
25 gastrointestinal, el medicamento está en la forma de una

~~21~~

composición nutricional para la administración enteral.

6. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es para el uso como un producto farmacéutico.

5 7. El uso de conformidad con la reivindicación 5, en donde el medicamento está en la forma de una fórmula infantil.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 5  
6 7, en donde la bacteria probiótica es *Lactobacillus*  
10 *acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*.

9. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el medicamento comprende, o es capaz de comprender después de la dilución con agua, 0.1 g/litro a 10 g/litro de oligofructosa; 6 mg/litro a 10 g/litro de sialilactosa;  $10^6$  a  
15  $10^{14}$  ufc/litro de *L. acidophilus* y  $10^6$  a  $10^{14}$  ufc/ de *B. lactis*.

10. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el medicamento contiene, o es capaz de contener después de la dilución con agua, 0.3 g/litro a 6 g/litro de  
20 oligofructosa; 60 mg/litro a 1 g/litro de sialilactosa;  $10^8$  a  $10^{12}$  ufc/litro de *L. acidophilus*; y  $10^8$  a  $10^{12}$  ufc/litro de *B. lactis*.

11. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde el medicamento comprende, o es capaz de comprender  
25 después de la dilución con agua, 0.3 g/litro a 6 g/litro de

oligofructosa; 60 mg/litro a 1 g/litro de sialilactosa;  $10^8$  a  $10^{12}$  ufc/litro de *L. acidophilus*; y  $10^8$  a  $10^{12}$  ufc/litro de *B. lactis*.

12. El uso de oligofructosa; sialilactosa;  
5 bacterias *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de la diarrea debida a *E. coli* enteropatógena, el medicamento está en la forma de una fórmula infantil para la administración enteral.

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A nutritional composition comprising oligofructose, sialyllactose and probiotic bacteria.
- 5 2. A nutritional composition as in claim 1 wherein the probiotic bacteria is *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis*.
- 10 3. A nutritional composition as in claim 2, comprising, or being capable of comprising after dilution with water, 0.1 g/L to 10 g/L of oligofructose; 6 mg/L to 10 g/L sialyllactose;  $10^8$  to  $10^{14}$  cfu/L of *L. acidophilus* and  $10^8$  to  $10^{14}$  cfu/L of *B. lactis*.
- 15 4. A method of eradicating pathogenic organisms in the gastrointestinal tract of a patient in need thereof, comprising enterally administering to said patient a nutritional composition comprising oligofructose, sialyllactose and probiotic bacteria.
- 20 5. Use of oligofructose, sialyllactose, and probiotic bacteria in the manufacture of a medicament for eradicating pathogenic organisms in the gastrointestinal tract, the medicament being in the form of a nutritional composition for enteral administration.
- 25 6. A nutritional composition as in claim 1 for use as a pharmaceutical.
7. Use as in claim 5 wherein the medicament is in the form of an infant formula.
8. Use as in claim 5 or 7, wherein the probiotic bacteria is *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis*.
- 30 9. Use as in claim 8 wherein the medicament comprises, or is capable of comprising after dilution with water, 0.1 g/L to 10 g/L of oligofructose; 6 mg/L to 10 g/L sialyllactose;  $10^8$  to  $10^{14}$  cfu/L of *L. acidophilus* and  $10^8$  to  $10^{14}$  cfu/L of *B. lactis*.

15

10. Use as in claim 8, wherein the medicament contains, or is capable of containing after dilution with water, 0.3 g/L to 6 g/L of oligofructose; 60 mg/L to 1 g/L of sialyllactose;  $10^8$  to  $10^{12}$  cfu/L of *L. acidophilus*; and  $10^8$  to  $10^{12}$  cfu/L of *B. lactis*.

5 11. Use as in claim 8 wherein the medicament comprises, or is capable of comprising after dilution with water, 0.3 g/L to 6 g/L of oligofructose; 60 mg/L to 1 g/L of sialyllactose;  $10^8$  to  $10^{12}$  cfu/L of *L. acidophilus*; and  $10^8$  to  $10^{12}$  cfu/L of *B. lactis*.

10 12. Use of oligofructose; sialyllactose; *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* bacteria in the manufacture of a medicament for the prophylaxis of diarrhea due to enteropathogenic *E. coli*, the medicament being in the form of an infant formula for enteral administration.

28

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

26

De la  
AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

OPINIÓN ESCRITA

(Regla 66 del PCT)

Para:  
Bradley, Adrian  
WYETH PHARMACEUTICALS  
Huntercombe Lane South  
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH  
GRAN BRETAÑA

Fecha de envío  
(día/mes/año) 07.06.2004

Referencia de archivo del solicitante o mandatario  
AM100257

**VENCIMIENTO DE CONTESTACIÓN** dentro de 3 mes(es)  
de la anterior fecha de envío

No. de solicitud internacional:  
PCT/US 03/31928

Fecha de presentación internacional  
(día/mes/año) 08.10.2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)  
11.10.2002

Clasificación de Patente Internacional (CIP) o Clasificación nacional y CIP  
A23C9/13, A23C9/13

Solicitante  
WYETH

1. Esta opinión escrita es la primera escrita por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos:

- I ☒ Bases de la opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, o aplicabilidad industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. Por la presente se invita al solicitante a contestar esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, pedir a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Al presentar una contestación escrita, acompañada, donde sea apropiado, por enmiendas, de acuerdo a la Regla 66.3.  
Para la Forma y el lenguaje de las enmiendas, ver Reglas 66.8 y 66.9.

¿También Para una oportunidad adicional presentar las enmiendas, ver Regla 66.4.  
Para la obligación del examinador considerar enmiendas y/o argumentos, ver Regla 66.4bis  
Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se presenta la contestación, el reporte del examen preliminar internacional se establecerá en base a esta opinión.

4. La fecha final por la cual el reporte del examen preliminar internacional se debe establecer de acuerdo con la Regla 69.2 es 11.02.2005

Nombre y domicilio postal de la autoridad de examen  
Preliminar Internacional



Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk - Países Bajos  
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl  
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Inceisa, L.

Funcionario de formalidades (incl. Extensión de límite de tiempo)

Janzing, M

Teléfono. No. +31 70 340-4140

29

## OPINIÓN ESCRITA

PCT/US 03/31928

## I. Base de la opinión

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (las hojas substitutas que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, son denominadas en este reporte como "originalmente presentadas"):

## Descripción Páginas

1-17 como se presentaron originalmente

## Reivindicaciones, Números

1-12 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a no ser que se indique de otro modo bajo este inciso.

Esos elementos fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , que es:

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

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma impresa.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.
- ☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible en computadora.
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que el listado escrito de secuencias subsiguientemente proporcionado, no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en forma legible en computadora es idéntica al listado escrito de secuencias.

4. Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Esta opinión ha sido redactada como si (algunas de) las enmiendas no hubieran sido realizadas, ya que éstas han sido consideradas como más allá de la descripción como se presentó, como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

28

OPINIÓN ESCRITA

PCT/US 03/31928

III. Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las cuestiones de si la invención reclamada parece o no novedosa, que involucre una nivel inventivo (por ser no obvia) o que sea industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:
- ☐ la solicitud internacional completa
  - ☒ las reivindicaciones Nos. 4

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 4 se refieren a la siguiente materia de interés que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indicar elementos particulares abajo) o las reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no pudo ser formulada ninguna opinión significativa (*especificar*):
  - ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. son tan inadecuadamente apoyadas por la descripción que no pudo ser formada opinión significativa.
  - ☐ no ha sido establecido el reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. No puede ser llevado a cabo una opinión escrita significativa debido a la falla del listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en cumplir con el estándar provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
- ☐ no se ha proporcionado la forma escrita o no cumple con el Estándar.
  - ☐ No ha sido proporcionada la forma legible en computadora o no cumple con el Estándar.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. Declaración

|                              |                  |           |
|------------------------------|------------------|-----------|
| Novedad (N)                  | Reivindicaciones | 1, 2, 5-8 |
| Nivel Inventivo (IS)         | Reivindicaciones | 1, 2, 5-8 |
| Aplicabilidad Industrial(IA) | Reivindicaciones |           |

2. Citas y explicaciones  
ver hoja separada

31

**OPINIÓN ESCRITA**

Solicitud internacional No.

**HOJA SEPARADA**

PCT/US 03/31928

**Respecto al Inciso III****No establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

La reivindicación 4 se refiere a la materia de interés considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada ninguna opinión con respecto a la posibilidad de aplicabilidad industrial de la materia de interés de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

**Respecto al Inciso V****Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-0160346

D2: Beltz, Grosch: Food Chemistry, Segunda edición, Springer Berlin, 1999

**1. ARTÍCULO 33(2) DEL PCT (NOVEDAD)**

D1 describe una composición nutricional para inhibir el enlace de bacterias patógenas en humanos, que comprende 0.1 – 10.0 g/l de oligofructosa y 6 – 10 mg/l de sialilactosa (ver reivindicaciones 1, 5 y 14). La composición puede estar en la forma de un yogurt de leche o una fórmula infantil (reivindicación 13). *Lactobacillus acidophilus* es una cepa conocida común para producir yogurt (ver D2, página 492 capítulo 10.2.1.2). Un yogurt que contiene oligofructosa y sialilactosa puede también contener de este modo *Lactobacillus acidophilus*.

La materia de interés de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8 no puede ser por lo tanto considerada como novedosa.

**2. ARTÍCULO 33(3) DEL PCT (NIVEL INVENTIVO)**

La materia de interés de las reivindicaciones 3, 9-12, no es ni sugerida ni fácilmente derivable del documento de la técnica anterior disponible.

# PATENT COOPERATION TREATY

DOCKETED  
10. Dec. 04 198

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Bradley, Adrian  
WYETH PHARMACEUTICALS  
Huntercombe Lane South  
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH  
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

10 JUN 2004

PATENTS DEPT.

WRITTEN OPINION  
(PCT Rule 66)

07.06.2004

Applicant's or agent's file reference  
AM100257

REPLY DUE

within 3 month(s)  
from the above date of mailing

International application No.  
PCT/US 03/1928

International filing date (day/month/year)  
08.10.2003

Priority date (day/month/year)  
11.10.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A23C9/13, A23C9/13

Applicant  
WYETH

JUN 14 2004

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority. **RECEIVED**

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

JUN 16 2004

J.M. MAZZARESE

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(d).

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: 11.02.2005

DOCKETED  
DUE DATE  
STAT DATE

9/7/04  
10/1/05

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Inceisa, L

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Janzing, M

Telephone No. +31 70 340-4140



32

**WRITTEN OPINION**

International application No. **PCT/US 03/1928**

**I. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the International application (*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"*):

**Description, Pages**

1-17 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-12 as originally filed

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

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

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

6. Additional observations, if necessary:

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

32

**WRITTEN OPINION**

International application No. **PCT/US 03/1928**

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 4

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 4 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

**see separate sheet**

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

**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 | 1, 2, 5-8 |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1, 2, 5-8 |
| Industrial applicability (IA) | Claims |           |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

35  
36

**WRITTEN OPINION  
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/31928

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claim 4 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

**Re Item V**

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

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0160346

D2: Beltz; Groech: Food Chemistry. Second edition, Springer Berlin, 1999

**1. ARTICLE 33(2) PCT (NOVELTY)**

D1 discloses a nutritional composition for inhibiting the binding of pathogenic bacteria in human, comprising 0,1-10,0 g/l oligofructose and 6-10 mg/l sialyllactose (see claims 1, 5 & 14). The composition can be in the form of a milk yoghurt or an infant formula (claim 13). Lactobacillus acidophilus is a common known strain for producing yoghurt (see D2, page 492 chapter 10.2.1.2). A yoghurt comprising oligofructose and sialyllactose thus may also contain Lactobacillus acidophilus.

The subject-matter of claims 1, 2, 5, 6, 7, 8 therefore cannot be considered as new.

**2. ARTICLE 33(3) PCT (INVENTIVE STEP)**

The subject-matter of claims 3, 9-12 is neither suggested nor readily derivable from document from the available prior art.

# TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

P C T

## REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 38 y Regla 70 del PCT)

34

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                  |                                                       |                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia de registro del Solicitante o del Agente<br><b>AM100257</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>PARA TOMAR ACCIÓN ADICIONAL</b>                                               |                                                       | Véase la Notificación de la Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/18) |
| Solicitud Internacional No.<br><b>PCT/US 03/31928</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)<br><b>08.10.2003</b>           | Fecha de Prioridad (día/mes/año)<br><b>11.10.2002</b> |                                                                                                            |
| Clasificación de Patente Internacional (CIP) o Clasificación nacional y CIP<br><b>A23C9/13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                  |                                                       |                                                                                                            |
| Solicitante<br><b>WYETH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                  |                                                       |                                                                                                            |
| <p>1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 38.</p> <p>2. Este REPORTE consiste de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos, los cuales han sido enmendados y son la base para este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones hechas ante esta Autoridad. (Véase la Regla 70.18 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).</p> <p>Estos anexos consisten de un total de        hojas.</p>                                                                                                                                                                  |                                                                                  |                                                       |                                                                                                            |
| <p>3. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base del reporte</p> <p>II <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, nivel inventivo, o aplicabilidad Industrial</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Garancia de unidad de la invención</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que aportan tal declaración</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud Internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones en la solicitud Internacional</p> |                                                                                  |                                                       |                                                                                                            |
| Fecha de presentación de la solicitud<br><b>22.04.2004</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fecha en la que se completa este reporte<br><b>11.10.2004</b>                    |                                                       |                                                                                                            |
| Nombre y dirección para envío por correo de la autoridad del examen preliminar internacional:<br><br><b>Oficina Europea de Patentes - PB 5818 Patentaan 2<br/>NL - 2280 HV Rijswijk - Países Bajos<br/>Tel. +31-70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl<br/>Fax. +31-70 340 - 3018</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Oficial Autorizado<br><br><b>Inceisa, L.</b><br><br>Teléfono No. +31 70 340-3878 |                                                       |                                                                                                            |

Forma PCT/IPEA/408 (carátula) (Enero de 2004)

3A

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

PCT/US 03/31928

**I. Base del reporte**

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (las hojas substitutas que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, son denominadas en este reporte como "originalmente presentadas" y no se anexan al reporte ya que éstas no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).):

**Descripción, Páginas:**

1-17 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, Números:**

1-12 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a no ser que se indique de otro modo bajo este inciso.

Estos elementos fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma \_\_\_\_\_ el cual es:

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

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma impresa.  
☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.  
☐ proporcionada subsecuentemente a esta autoridad en forma escrita.  
☐ proporcionada subsecuentemente a esta autoridad en forma legible en computadora.  
☐ ha sido proporcionada la declaración de que el listado de secuencias escrito, subsecuentemente proporcionado, no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.  
☐ ha sido proporcionada la declaración de que la información registrada en forma legible en computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:  
☐ las reivindicaciones, Nos.:  
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido redactado como si (algunas de) las enmiendas no hubieran sido realizadas, ya que éstas han sido consideradas como más allá de la descripción como se presentó (Regla 70.2(c)).

*(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe ser referida bajo el inciso 1 y anexada a este reporte)*

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

7 **REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

PCT/US 03/31928

**III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.**

1. La cuestión de si la invención reclamada parece ser novedosa, que involucre una nivel inventivo (por ser no obvia), o que sea industrialmente aplicable, no ha sido y no será examinada con respecto a:
  - ☐ la solicitud internacional completa.
  - ☒ las reivindicaciones Nos. 4 debido a que:
    - ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 4 se refieren a la siguiente materia de interés la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):  
ver hoja separada
    - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*Indicar elementos particulares anteriores*) o mencionar reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ son tan poco claras que no pudo ser formada opinión significativa (*especificar*):
    - ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ son tan inadecuadamente apoyadas por la descripción, que no pudo ser formada opinión significativa.
    - ☐ el reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido para las reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_
2. No puede ser llevado a cabo una opinión escrita significativa debido a la falla del listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en cumplir con el estándar provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
  - ☐ no se ha proporcionado la forma escrita o no cumple con el estándar.
  - ☐ no ha sido proporcionada la forma legible en computadora o no cumple con el estándar.

**V. Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración**

1. Declaración
 

|                                   |                      |          |
|-----------------------------------|----------------------|----------|
| Novedad (N)                       | Si: Reivindicaciones | 3,9-12   |
|                                   | No: Reivindicaciones | 1,2,4-8  |
| <br>Nivel inventivo (IS)          | Si: Reivindicaciones | 3,9-12   |
|                                   | No: Reivindicaciones | 1,2,4-8  |
| <br>Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones | 1-3,5-12 |
|                                   | No: Reivindicaciones |          |
2. Citas y explicaciones  
Ver hoja separada

**Respecto al Inciso III****No establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial**

La reivindicación 4 se refiere a la materia de interés considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada ninguna opinión con respecto a la posibilidad de aplicabilidad Industrial de la materia de interés de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

**Respecto al Inciso V****Declaración razonada bajo la Regla 68.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-0160346

D2: Beltz, Grosch: Food Chemistry, Segunda edición, Springer Berlin, 1999

**1. ARTÍCULO 33(2) DEL PCT (NOVEDAD)**

D1 describe una composición nutricional para inhibir el enlace de bacterias patógenas en humanos, que comprende 0.1 – 10.0 g/l de oligofructosa y 8 – 10 mg/l de sialilactosa (ver reivindicaciones 1, 5 y 14). La composición puede estar en la forma de un yogurt de leche o una fórmula infantil (reivindicación 13). *Lactobacillus acidophilus* es una cepa conocida común para producir yogurt (ver D2, página 492 capítulo 10.2.1.2). Un yogurt que contiene oligofructosa y sialilactosa puede también contener de este modo *Lactobacillus acidophilus*.

La materia de interés de las reivindicaciones 1, 2 y 4-8 no puede ser por lo tanto considerada como novedosa.

**2. ARTÍCULO 33(3) DEL PCT (NIVEL INVENTIVO)**

La materia de Interés de las reivindicaciones 3, 9-12 no es ni sugerida ni fácilmente derivable del documento de la técnica anterior disponible.

# PATENT COOPERATION TREATY

JMM

**Docketed**  
11 OCT 2004

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

**PCT**

To:

Bradley, Adrian  
WYETH PHARMACEUTICALS  
Huntercombe Lane South  
Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0NT  
GRANDE BRETAGNE

**RECEIVED**

11 OCT 2004

**PATENTS DEPT.**

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

11.10.2004

Applicant's or agent's file reference  
AM100257

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/AUS 03/31928

International filing date (day/month/year)  
08.10.2003

Priority date (day/month/year)  
11.10.2002

Applicant  
WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

#### 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



*[Handwritten mark]*

# PATENT COOPERATION TREATY

39

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                                                                                                                                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM100257</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)                                               |  |
| International application No.<br><b>PCT/US 03/1928</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | International filing date (day/month/year)<br><b>08.10.2003</b> | Priority date (day/month/year)<br><b>11.10.2002</b>                                                                                                                       |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br><b>A23C9/13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                 |                                                                                                                                                                           |  |
| Applicant<br><b>WYETH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 |                                                                                                                                                                           |  |
| <p>1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>                                                                                                                                                                         |                                                                 |                                                                                                                                                                           |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |                                                                 |                                                                                                                                                                           |  |
| Date of submission of the demand<br><br><b>22.04.2004</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 | Date of completion of this report<br><br><b>11.10.2004</b>                                                                                                                |  |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl<br>Fax +31 70 340 - 3018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 | Authorized Officer<br><br><b>Inceisa, L</b><br><br>Telephone No. +31 70 340-3878<br> |  |

42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/31928**

**I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

**Description, Pages**

1-17 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-12 as originally filed

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

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

*(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/1928**

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 4

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 4 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

**see separate sheet**

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |             |          |
|-------------------------------|-------------|----------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 3,9-12   |
|                               | No: Claims  | 1,2,4-8  |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 3,9-12   |
|                               | No: Claims  | 1,2,4-8  |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-3,5-12 |
|                               | No: Claims  |          |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

42

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claim 4 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

**Re Item V**

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

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0160346

D2: Beltz; Grosch: Food Chemistry. Second edition, Springer Berlin, 1999

**1. ARTICLE 33(2) PCT (NOVELTY)**

D1 discloses a nutritional composition for inhibiting the binding of pathogenic bacteria in human, comprising 0,1-10,0 g/l oligofructose and 6-10 mg/l sialyllactose (see claims 1, 5 & 14). The composition can be in the form of a milk yoghurt or an infant formula (claim 13). *Lactobacillus acidophilus* is a common known strain for producing yoghurt (see D2, page 492 chapter 10.2.1.2). A yoghurt comprising oligofructose and sialyllactose thus may also contain *Lactobacillus acidophilus*.

The subject-matter of claims 1, 2 & 4-8 therefore cannot be considered as new.

**2. ARTICLE 33(3) PCT (INVENTIVE STEP)**

The subject-matter of claims 3, 9-12 is neither suggested nor readily derivable from document from the available prior art.

45

## **ANEX EXPLICATIV DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

43

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

46

**FORMULACIONES NUTRICIONALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS  
SIMBIOTICAS**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

Se proporcionan las composiciones nutricionales que comprenden oligofructosa, sialilactosa y bacterias probioticas, las cuales son útiles en la erradicación de microorganismos patógenos en los tractos gastrointestinales  
10 de los pacientes.

15

20

25

**FORMULACIONES NUTRICIONALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS  
SIMBIOTICAS**

**CAMPO DE LA INVENCION**

5

Esta invención se refiere a las formulaciones nutricionales que contienen simbióticos y al uso de tales formulaciones en la promoción del crecimiento de microorganismos benéficos, y la inhibición y erradicación de organismos patógenos en el tracto gastrointestinal de los pacientes. Más específicamente, esta invención se refiere a las formulaciones nutricionales que contienen oligofructosa y sialilactosa en combinación con cepas específicas de bacterias probióticas.

15

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los simbióticos son "mezclas de probióticos y prebióticos que afectan benéficamente al hospedero al mejorar la supervivencia y la implantación de suplementos dietéticos microbianos vivos en el tractos gastrointestinal del hospedero". (Andersson et al. "Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies". Scand. J. Nutr. 45: 58-75 (2001)).

25

Los prebióticos son ingredientes alimenticios no

digeribles que pueden afectar benéficamente al hospedero al estimular selectivamente el desarrollo y/o la actividad de una o un número limitado de especies de bacterias ya establecidas en el colon, y de este modo mejoran en efecto la salud del hospedero. (Gibson et al., "Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. J. Nutrition 125: 167-176 (1995)).

La oligofructosa es un prebiótico bien conocido que pasa a través del intestino delgado sin ser digerida, llegando al intestino grueso. En el intestino grueso, la oligofructosa es fermentada únicamente por una gama limitada de microorganismos que incluyen la mayoría de las especies de Bifidobacteria, por ejemplo, especies de bacterias benéficas para la salud humana. (Ver, por ejemplo, Bouhnik et al., "Short Chain Fructo-Oligosaccharide Administration Dose-Dependently Increases Fecal Bifidobacteria in Healthy Humans", J. Nutrition, 129-113-116 (1999)). Se sabe que la oligofructosa es un sustrato específico para las Bifidobacterias. (Ver, por ejemplo, Mitsuoka et al., "Effect of Fructo-oligosaccharides on Intestinal Microflora", Die Nahrung, 3, 5-6: 427-436 (1987)). Las bifidobacterias producen ácidos grasos de cadena corta como sub-productos de su metabolismo, dando como resultado una reducción del pH del tracto digestivo.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,849,324

describe un método para reducir la incidencia de la otitis media al administrar enteralmente una cantidad efectiva de un oligosacárido no digerible libre de nitrógeno. Los oligosacáridos específicos son aquellos de la fructosa, xilosa y galactosa.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,827,526 describe un método para reducir la duración de la diarrea al administrar enteralmente, en una base profiláctica, una cantidad efectiva de un oligosacárido no digerible libre de nitrógeno.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,688,777 describe un método para inhibir la infección por *Clostridium difficile* al administrar enteralmente una cantidad efectiva de un oligosacárido no digerible libre de nitrógeno. La administración de oligosacáridos de fructosa específicos, redujo o eliminó *C. difficile*, medida por las unidades formadoras de colonias en heces (ufc), en ratones infectados.

Las sialilactosas son oligosacáridos que comprenden un ácido siálico y el disacárido lactosa. Los ácidos siálicos son una familia de aminoazúcares que contienen 9 o más átomos de carbono que son derivados N- y O-sustituidos del ácido neuramínico. La especie más común del ácido siálico es el ácido N-acetilneuramínico.

Las sialilactosas aparecen de manera natural en la leche humana así como en leche de otros mamíferos. No

obstante, las sialilactosas están presentes a concentraciones perceptiblemente mayores en leche humana en comparación a otras especies de mamífero. Las dos especies principales de sialilactosa en la leche son 3'-sialilactosa y 6'-  
5 sialilactosa. Estas especies aparecen de manera natural en la leche humana a una proporción relativa de 1:3 (3':6').

Se sabe que la sialilactosa tiene propiedades anti-adhesivas para las bacterias patógenas específicas. Por ejemplo, la sialilactosa actúa para inhibir la toxina del  
10 cólera *in vitro* (Idota et al., "Inhibition of Cholera Toxin by Human Milk Fractions and Sialyllactose", Biosci. Biotech. Biochem. 59: 417-419) y *Helicobacter pylori* (Simon et al., "Inhibition of *Helicobacter pylori* binding to Gastrointestinal Epithelial Cells by Sialic Acid-Containing  
15 Oligosaccharides", Infection and Immunity, 750-757 (1997)).

En vista de sus propiedades antiadhesivas, la sialilactosa ha sido utilizada para tratar un número de condiciones médicas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,260,280 describe una composición que contiene  
20 oligosacáridos que tienen ácido siálico, que neutraliza los efectos de la enterotoxina bacteriana. Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,514,600, 5,753,630 y 5,883,079 describen los métodos para tratar o prevenir una úlcera en el estómago o el duodeno, o para inhibir la infección por  
25 *Helicobacter pylori*, respectivamente, al administrar una

cantidad efectiva de un oligosacárido que contiene ácido siálico. La Patente de los Estados Unidos No. 5,620,965 se refiere a las composiciones para inhibir el enlace de la bacteria *Helicobacter pylori* a células del estómago o el duodeno mediante la administración de una cantidad efectiva de ciertos oligosacáridos.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,834,423 describe los derivados de ácido siálico que promueven la proliferación de bifidobacterias y el uso de cantidades efectivas de ciertos oligosacáridos sialilados como un agente antidiarreico. Los oligosacáridos sialilados comprenden 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa.

El documento WO200160346 describe una composición nutricional que comprende las sustancias prebióticas oligofructosa y sialilactosa, que actúan sinérgicamente para estimular el desarrollo de las bifidobacterias benéficas.

Los probióticos son ingredientes alimenticios microbianos vivos que tienen un efecto benéfico sobre la salud humana. (Salminen et al., "Functional food science and gastrointestinal physiology and function". Brit. J. Nutr. 80 (suppl. 1): S147-S171 (1998)).

Las bacterias probióticas más comúnmente son "bacterias de ácido láctico", llamadas así debido a que éstas fermentan el carbohidrato hasta ácido láctico. Las cepas específicas más frecuentemente estudiadas incluyen los

miembros de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.  
(Sanders, "Probiotics". Food Technol. 53: 67-77 (1999)).

Algunas bacterias producen ácido láctico  
producen especialmente ácido láctico como un producto  
5 principal de su metabolismo. Algunas producen  
predominantemente la forma "L" levógira del ácido láctico  
[ácido L(+)-láctico, otras producen predominantemente la  
forma "D" dextrogira de ácido láctico, mientras que otras  
producen el ácido D-láctico y el ácido L-láctico. El L(+)-  
10 lactato es un intermediario normal del metabolismo de los  
mamíferos. El L(+)-lactato es oxidado rápidamente y de  
manera eficiente, por el hígado, el riñón y el cerebro. En  
contraste, el D(-)-lactato no es bien utilizado por los  
tejidos de mamífero, y puede conducir a acidosis en el  
15 infante humano.

La especie de *Lactobacillus casei* GG, una bacteria  
probiótica comúnmente denominada como "Lactobacillus GG" o  
"LGG", produce predominantemente la forma L levógira del  
ácido láctico [ácido L(+)-láctico]. LGG es encontrado en las  
20 heces de infantes y niños pequeños después de la  
administración oral. (Sepp et al., "Effect of administration  
of *Lactobacillus casei* strain GG on the gastrointestinal  
microbiota of newborns". Microb. Ecol. Health Dis. 6: 309-  
314 (1997); Sheen et al., "Short Report: A placebocontrolled  
25 study of *Lactobacillus* GG colonization in one-to-three-year-

old Peruvian children". Am. J. Trop. Med. Hyg. 52: 389-392 (1995)).

Un producto de leche que contiene LGG acortó significativamente la duración de la diarrea en niños pequeños. (Kaila et al., "Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain". *Pediatr. Res.* 32: 141-144 (1992); Isolauri et al., "The human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics.* 88: 90-97 (1991)).

*Lactobacillus acidophilus* produce cantidades aproximadamente iguales del D(-)-lactado y el L(+)-lactato. La leche fermentada que contiene *L. acidophilus* (cepa CRL730) y *L. casei* (cepa CRL431) eliminaron la enfermedad diarreica en cuatro días en promedio en infantes con síndrome de post-gastroenteritis. La leche fermentada restauró la flora fecal a una flora predominantemente de ácido láctico. (Gonzales et al., "Biotherapeutic role of fermented milk". *Biotherapy.* 8: 129-134 (1995)).

La Patente de los Estados Unidos No. 5,908,646 describe un método para inhibir el desarrollo o actividad de especies de *Clostridium* en un producto alimenticio humano, mediante la adición de una cantidad efectiva del microorganismo benéfico, *L. rhamnosus* [*L. casei* subespecie *rhamnosus*], que produce predominantemente ácido L(+)-láctico.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,902,578 se refiere a una composición que contiene células viables de tres microorganismos específicos, benéficos para los microorganismos intestinales humanos, para prevenir la diarrea. Específicamente, los tres microorganismos son *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*. La diarrea puede ser provocada por el tratamiento con antibiótico o por infección con un virus, una bacteria (por ejemplo, *E. coli*) o un parásito.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,716,615 se refiere a una composición que contiene varias bacterias diferentes para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Los microorganismos pueden ser seleccionados de especies liofilizadas de *Lactobacillus*, incluyendo *L. acidophilus*, especies liofilizadas de *Bifidobacterium*, incluyendo *B. longum*, *B. infantis* y *B. bifidum*, y *Streptococcus thermophilus*.

*B. lactis* es una bacteria productora de ácido L(+)-láctico. Históricamente, *B. lactis* Bb-12 fue identificada en la literatura como "*Bifidobacterium bifidum*". (Fukushima et al., "Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children". Int. J. Food Microb. 42-39-44 (1998)).

Una formula infantil no fermentada que contiene *B. bifidum* y *Streptococcus thermophilus* redujo la incidencia de

diarrea aguda y la difusión de rotavirus. (Saavedra et al.,  
"Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus*  
*thermophilus* to infants in hispital for prevention of  
diarrhoea and shedding of rotavirus". The Lancet. 344: 1046-  
5 49 (1994)).

Una formula infantil fermentada que contiene *B.*  
*bifidum* y *S. thermophilus* indujo una mayor prevalencia de  
colonización por bifidobacterias del intestino y un menor pH  
de las heces que una fórmula control no fermentada.  
10 (Langhendries et al., "Effect of a fermented infant formula  
containing viable Bifidobacteria on the fecal flora  
composition and pH of healthy full-term infants". J.  
pediatr. Gastroenterol. Nutr. 21: 177-181 (1995)).

Las fórmulas no fermentadas que contienen *B.*  
15 *bifidum* y *S. thermophilus* apoyaron el desarrollo interrumpido  
en niños desnutridos. Las fórmulas basadas en leche que  
contenían las dos bacterias indujeron colonización probiótica  
del intestino. (Haschke et al. (1998)) "Clinical trials  
prove the safety and efficacy of the probiotic strain  
20 *Bifidobacterium* Bb12 in follow-up formula and growing-up  
milks". Monatsschr. Kinderheilkd. 146: S26-30 (1998).

El documento WO2000010582 describe las  
composiciones y metodologías para la utilización de una o más  
especies de cepas de bacterias productoras de ácido láctico,  
25 preferentemente cepas de *Bacillus coagulans*, para el control

de patógenos del tracto gastrointestinal, incluyendo patógenos del tracto gastrointestinal resistentes a antibióticos, y sus enfermedades asociadas.

La alimentación con una fórmula infantil que  
5 contiene el probiótico *B. bifidum* (efectivamente *B. lactis* Bb12) y los galacto-oligosacáridos prebióticos para los niños normales, produjo una flora de las heces más favorables, con menos *Clostridia* y más bifidobacterias. (Fukushima et al. "Effect of follow-up formula containing Bifidobacteria (NAN  
10 BF) on fecal flora and fecal metabolites in healthy children". Bioscience Microflora. 16: 65-72 (1997)).

La Patente de los Estados Unidos No. 6,241,983 describe una composición que contiene microorganismos intestinales humanos benéficos y una fuente de fibra  
15 dietética para promover la salud gastrointestinal. Más específicamente, el microorganismo puede ser seleccionado de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las fuentes de fibra dietética incluyen pentosanos, beta-glucanos, pectinas y polisacáridos pécticos, mananos, arabinanos y galactanos,  
20 oligosacáridos de fructosa, y mezclas de los mismos.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,744,134 reivindica una composición que contiene microorganismos intestinales humanos, benéficos y una fuente de fibra  
dietética para promover la salud gastrointestinal. Más  
25 específicamente, el microorganismo puede ser seleccionado de

55

especies de lactobacilus y bifidobacterium. Las fuentes de fibra dietética son inulina, oligosacáridos de fructosa, pectina, goma guar y mezclas de los mismos.

El documento WO2001015714 describe una composición  
5 útil para mejorar la inmunidad general. La composición incluye uno o más micronutrientes, uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de un prebiótico, probiótico y simbiótico, y excipiente en lípido o basado en carbohidrato.

10 El documento WO2000033854 describe una preparación que tiene una acción promotora de la salud, en particular para la prevención y/o tratamiento de trastornos del tracto digestivo, que contiene uno o más probióticos y uno o más oligosacáridos no digeribles. Los probióticos son  
15 preferentemente elegidos de cepas bacterianas tales como una cepa de Lactobacillus o una especie de Bifidobacterium, y de cepas de levadura tales como una cepa de una especie de Saccharomyces. Los prebióticos pueden incluir goma de algarrobo hidrolizada, inulina, arabinogalactano,  
20 arabinoxilano, beta-glucano, L-arabinano, galactomanano y glucomanano.

La Patente Europea EP-904784 describe una preparación nutricional con acción promotora de la salud, en particular con respecto a la prevención y tratamiento de  
25 desórdenes del tracto gastrointestinal, que comprende una

28

cantidad efectiva de células viables de cada uno de los siguientes microorganismos: *Bifidobacterium*; *Enterococcus faecium*; y una cepa de *Lactobacillus* que produce predominantemente L(+)-lactato levógiro. Las especies  
5 ejemplares de *bifidobacterium* incluyen *B. infantis* y *B. lactis*.

#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 La presente invención está relacionada a las composiciones nutricionales que comprenden oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas. La presente invención está además dirigida a un método para inhibir o erradicar los organismos patógenos en el tracto gastrointestinal de  
15 pacientes, que comprende administrar enteralmente al paciente una composición que incluye oligofructosa, sialilactosa y bacteria probiótica.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

Los presentes inventores han encontrado que la combinación de oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas erradica la infección intestinal con bacterias patógenas, particularmente *E. coli* enteropatógeno, y puede  
25 por lo tanto ser utilizada para la profilaxis de la diarrea

debido al *E. coli* enteropatógeno. Las bacterias probióticas preferidas para el uso en las presentes formulaciones incluyen *L. acidophilus* y *B. lactis*.

La sialilactosa útil en las presentes  
5 composiciones, comprende 3'-sialilactosa y 6'-sialilactosa. Preferentemente, la sialilactosa utilizada en la presente es la 3'-sialilactosa.

La sialilactosa puede ser preparada de acuerdo a cualquiera de los métodos descritos, por ejemplo, en las  
10 Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,575,916; 5,714,075; 5,278,299; 5,374,541; y 5,876,980. No obstante, será reconocido por aquellos expertos en la técnica que cualquier otro método de síntesis y purificación de sialilactosa puede ser útil para preparar la sialilactosa utilizada en las  
15 presentes composiciones.

La oligofructosa útil en esta invención puede ser preparada mediante cualquier método conocido de síntesis y/o aislamiento. Un forma comercialmente disponible de la oligofructosa útil en esta invención es Raftilose® disponible  
20 de Orafti S.A., Tienen, Bélgica.

La oligofructosa comprende una serie de oligosacáridos encontrados de manera natural en los vegetales, tales como cebolla y la raíz de la planta de achicoria. La oligofructosa puede ser preparada  
25 industrialmente a partir de una polifructosa de origen

natural (inulina) la cual puede ser encontrada en muchas plantas, incluyendo cebollas, puerros, trigo, achicoria y alcachofa de Jerusalem. La achicoria es la más comúnmente utilizada. La oligofructosa puede ser recuperada en 5 cantidades suficientes de estas plantas mediante métodos conocidos en la técnica. La inulina de origen natural comprende oligofructosa y polímeros superiores de fructosa. La oligofructosa derivada de la inulina a partir de plantas tales como achicoria contiene cadenas de polifructosa y 10 cadenas de polifructosa por una unidad de glucosa terminal.

La oligofructosa puede ser preparada mediante la síntesis en vez de mediante procedimientos de extracción. La oligofructosa puede ser sintetizada a partir de la sucrosa mediante transfructosilación, que es lograda por medio de una 15 enzima, la  $\beta$ -fructofuranosidasa, la cual enlaza los monómeros de fructosa adicionales a la molécula de sucrosa. La oligofructosa formada de esta manera contiene unidades de fructosa enlazadas a una unidad de glucosa terminal. Los ejemplos de tales oligosacáridos de fructosa son cestosa 20 ( $GF_2$ ), nistosa ( $GF_3$ ) y fructofuranosil-nistosa ( $GF_4$ ). Una oligofructosa que comprende una mezcla de oligosacáridos preparados mediante métodos tales como éstos, es nutraFlora®, disponible de GTC Nutrition Company, Golden, CO. EUA.

Los probióticos adecuados útiles en la presente

invención son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.  
*Bifidobacterium lactis* BB1 y *Lactobacillus acidophilus* NCFM  
son disponibles de Rhodia Inc.

Las composiciones nutricionales de la presente  
5 invención pueden comprender (o pueden ser capaces de  
comprender después de la dilución con agua) 0.1 g/litro a 10  
g/litro de oligofructosa; 6 mg/litro a 10 g/litro de  
sialilactosa;  $10^6$  a  $10^{14}$  unidades formadoras de colonias (cfu)  
por litro de *Lactobacillus*; y  $10^6$  a  $10^{14}$  cfu/litro de  
10 *Bifidobacterium*. Preferentemente, las presentes  
composiciones comprenden (o pueden ser capaces de comprender  
después de la dilución con agua) 0.3 g/litro a 6 g/litro de  
oligofructosa; 60 mg/litro a 1 g/litro de sialilactosa;  $10^8$  a  
 $10^{12}$  unidades formadoras de colonias (cfu) por litro de  
15 *Lactobacillus*; y  $10^8$  a  $10^{12}$  cfu/litro de *Bifidobacterium*. Más  
preferentemente las presentes formulaciones comprenden (o  
pueden ser capaces de comprender después de la dilución con  
agua) 1 g/litro a 3 g/litro de oligofructosa; 100 mg/litro a  
600 g/litro de sialilactosa;  $10^9$  a  $10^{11}$  unidades formadoras de  
20 colonias (cfu) por litro de *Lactobacillus*; y  $10^9$  a  $10^{11}$   
cfu/litro de *Bifidobacterium* y aún más preferentemente  
aproximadamente 3 g/litro de oligofructosa; aproximadamente  
100 mg/litro de sialilactosa; aproximadamente  $3 \times 10^{10}$   
cfu/litro de *Lactobacillus*; y  $3 \times 10^{10}$  cfu/litro de  
25 *Bifidobacterium*.

Las composiciones nutricionales de la presente invención pueden ser utilizadas en combinación con o en la forma de diversos productos nutricionales, tales como la fórmula infantil, la fórmula de seguimiento, bebida para 5 niños que empiezan a andar, leche, yogurt, productos basados en fruta para niños más grandes (tal como jugos de fruta), caramelos, goma de mascar, pastillas, polvos, tabletas, etc. Preferentemente, las presentes composiciones nutricionales son utilizadas en la forma de una fórmula infantil. Cuando 10 se utiliza como una fórmula infantil, ésta puede estar en la forma de un líquido o un polvo listo para utilizarse, el cual puede ser mezclado con agua y alimentado al niño. Es más preferido que la presente formulación sea agregada a la fórmula infantil en forma de polvo.

15 La fórmula infantil adecuada para el uso con la presente invención debe contener todas las vitaminas y minerales consideradas esenciales en una dieta diaria para niño. Estas vitaminas y minerales deben estar presentes en cantidades nutricionales significativas. Los ejemplos de 20 vitaminas, minerales y otros nutrientes que pueden ser incluidos en las fórmulas infantiles en las cuales van a ser agregadas las presentes formulaciones, incluyen vitamina A, complejo de vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, calcio, magnesio, sodio, potasio, fósforo, cobre, 25 zinc, cloruro, yodo, selenio, hierro, niacina, ácido fólico,

ácido pantoténico, biotina, colina, inositol y manganeso.

La fórmula infantil puede contener una o más fuentes de lípidos como serán reconocidas por aquellos expertos en la técnica. La fórmula infantil puede contener  
5 además otras sustancias que se sabe tienen un efecto benéfico. Los ejemplos de tales sustancias incluyen nucleótidos, inmunoglobulinas, ácidos grasos poliinsaturados, etc.

La presente invención es además ilustrada con  
10 referencia al siguiente ejemplo no limitante.

#### EJEMPLO 1

Una fórmula infantil preferida de acuerdo a la  
15 presente invención proporciona los siguientes nutrientes cuando 127.3 gramos de la fórmula infantil se diluyen a un volumen de un litro con agua:

|    | <u>Nutriente</u>                         | <u>Unidades</u> | <u>por litro</u> |
|----|------------------------------------------|-----------------|------------------|
| 20 | Energía                                  | Kcal            | 672              |
|    | Proteína                                 | g               | 15               |
|    | Suero de leche: proporción<br>de caseína | 60-40           |                  |
|    | Grasa                                    | g               | 36               |
| 25 | Carbohidrato, incluyendo                 | g               | 72               |

✓

|    |                                |     |                      |
|----|--------------------------------|-----|----------------------|
|    | Oligofructosa                  | g   | 3.0                  |
|    | Sialilactosa                   | mg  | 100                  |
|    | <i>L. acidophilus</i> NCFM     | cfu | 3 X 10 <sup>10</sup> |
|    | <i>B. lactis</i> BB1           | cfu | 3 X 10 <sup>10</sup> |
| 5  | Vitamina A                     | RE  | 750                  |
|    | Carotenoides naturales mixtos  | IU  | 400                  |
|    | Vitamina D                     | mcg | 10.6                 |
|    | Vitamina E                     | IU  | 7.4                  |
|    | Vitamina K                     | mcg | 67.0                 |
| 10 | Vitamina B1 (tiamina)          | mcg | 1000                 |
|    | Vitamina B2 (riboflavina)      | mcg | 1500                 |
|    | Vitamina B6 (piridoxina)       | mcg | 600                  |
|    | Vitamina B12 (cianocobalamina) | mcg | 2.0                  |
|    | Niacina                        | mcg | 9.0                  |
| 15 | Ácido fólico                   | mcg | 80                   |
|    | Ácido pantoténico              | mcg | 3000                 |
|    | Biotina                        | mcg | 90                   |
|    | Vitamina C (ácido ascórbico)   | mg  | 20                   |
|    | Colina                         | mg  | 100                  |
| 20 | Inositol                       | mg  | 33                   |
|    | Calcio                         | mg  | 460                  |
|    | Fósforo                        | mg  | 333                  |
|    | Magnesio                       | mg  | 64                   |
|    | Hierro                         | mg  | 8.0                  |
| 25 | Zinc                           | mg  | 6.0                  |

|   |           |     |     |
|---|-----------|-----|-----|
|   | Manganeso | mcg | 50  |
|   | Cobre     | mcg | 560 |
|   | Yodo      | mcg | 100 |
|   | Sodio     | mg  | 160 |
| 5 | Potasio   | mg  | 650 |
|   | Cloro     | mg  | 433 |
|   | Selenio   | mcg | 14  |

El siguiente experimento ilustra la efectividad de  
10 *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* para  
erradicar la infección intestinal con *E. coli* enteropatógeno.

#### EXPERIMENTO

15 Se diseñó el siguiente experimento para evaluar una  
combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium*  
*lactis* como un medio de profilaxis de la diarrea debida al *E.*  
*coli* enteropatógeno ("EPEC") al infectar intencionalmente a  
monos infantes con este patógeno.

20 Monos rhesus infantes neonatos (*Macaca mulato*)  
fueron alimentados ya sea, en una base exclusiva, con fórmula  
infantil humanizada (S26, disponible de Wyeth Nutrition) o  
leche materna del nacimiento.

Al comienzo de las ocho (8) a nueve (9) semanas de  
25 edad, a los monos se les administraron  $10^9$  unidades

66

formadoras de colonias (ufc) de *Escherichia coli* (EPEC) E2348/69. El EPEC fue administrado ya sea en la fórmula infantil humanizada o en la leche materna mediante incubación orogástrica. Se evaluaron la consistencia de las heces, el  
5 apetito, la temperatura corporal y la deshidratación. Se obtuvieron frotis rectales de cada mono en el día de la administración de EPEC y a los 3, 6 y 19 ó 21 días después de la inoculación.

Un probiótico fue preparado mediante el mezclado de  
10 150 gramos de una mezcla igual de *L. acidophilus* NCFM® (una marca de North Carolina Dairy Foundation) y *Bifidobacterium infantis* BB1 (ambos obtenidos de Rhodia Inc.) que contenía  $10^{10}$  ufc/g de cada microorganismo. El probiótico fue incorporado dentro de la fórmula humanizada únicamente.  
15 Siete días antes de la conclusión del estudio, todos los monos alimentados con la fórmula fueron cambiados a fórmulas suplementadas con la mezcla probiótica descrita anteriormente. El probiótico fue alimentado a un título de  $1.3 \times 10^{19}$  ufc/litro de cada bacteria.

20 Fueron recolectados frotis rectales y se realizó una evaluación microbiana como se describe más adelante.

Con el fin de evaluar la colonización de las bacterias patógenas y probióticas exógenamente introducidas, se desarrolló un ensayo de reacción en cadena de polimerasa  
25 (PCR) el cual fue capaz de identificar las especies

A

microbianas específicas. Los cebadores fueron diseñados para detectar únicamente las especies de interés con la exclusión de otras especies en el género. El ADN fue aislado de dos grupos de muestras de cultivos fecales desarrollados sobre 5 placas LAC25, un primer grupo se desarrolló aeróbicamente y un segundo grupo se desarrolló anaeróbicamente. Ambos grupos de cultivos fecales fueron subsecuentemente congelados. Las reacciones de PCR fueron llevadas a cabo como sigue: 94°C por 30 segundos, 50°C por 1 minuto, y 72°C por 1 minuto para 5 10 ciclos, inmediatamente seguido por 94°C por 30 segundos, 56°C por 1 minuto, y 72°C por 1 minuto por 30 ciclos. Se incorporó un periodo de extensión final (10 minutos a 72°C) para asegurar la síntesis completa de todos los productos de ADN. Los productos de PCR fueron separados mediante 15 electroforesis en gel de agarosa y visualizados mediante transiluminación.

La identificación de *B. lactis* y *L. acidophilus* fue confirmada mediante técnicas ribosomales 16S. Las regiones del gen de ARNr 16S de longitud específica proveniente de *B. 20 lactis* y *L. acidophilus* fueron amplificados por PCR a partir del ADN genómico aislado de colonias bacterianas. Debido a la homología de los genes de ARNr 16S a través de las especies, los cebadores fueron diseñados a partir de *E. coli* (posiciones 005 y 531) que generaron específicamente 25 productos identificables de longitud completa a partir de la

especie de interés. El secuenciamiento por ciclos de los productos de amplificación de ARNr 16S se llevó a cabo utilizando la ADN-polimerasa AmpliTaq FS y terminadores de colorante de dRhodamina y fueron sometidos a electroforesis sobre un secuenciador de ADN ABI Prism 377. Los datos fueron analizados utilizando el software de edición y montaje de ADN PE/Applied Biosystems. Las secuencias provenientes de los productos de amplificación fueron comparadas a la base de datos de secuencias y produjeron una homología de secuencia de ARNr 16S con más de 99% de precisión que es indicadora de una concordancia a nivel de especie.

Los pares de cebadores fueron diseñados con base en estas identificaciones. Las bases de datos públicas de ADN fueron consultadas para determinar las regiones de ADN de las bacterias las cuales fueron apropiadas para los pares de cebadores de PCR únicos. Los pares de cebadores *B. lactis* fueron dirigidos a una región de 413 pares de bases de *B. lactis* mientras que los pares de cebadores de *L. acidophilus* fueron dirigidos a una región de 460 pares de bases de *L. acidophilus*. Con el fin de facilitar la identificación sobre geles de agarosa, los cebadores para *L. acidophilus* fueron modificados mediante la adición de colas GC.

Los pares de cebadores diseñados para detectar específicamente *L. acidophilus* fueron validados contra *L. rhamnosus*, *L. plantarum* y *L. rhamnosus* GG. Los pares de

cebadores diseñados para detectar específicamente *B. lactis* fueron validados contra *B. adolescentis*, *B. infantis* y *B. bifidum*. Únicamente se detectó la especie de interés en cada caso.

5           La metodología de PCR fue también desarrollada y utilizada para determinar si los animales habían sido colonizados por *E. coli* enteropatógeno (EPEC) E2348/69 exógenamente introducido. El método de PCR consistió del aislamiento de ADN a partir de cada una de las sesenta  
10 muestras congeladas antes de la reacción de PCR descrita anteriormente. Con base en la información secuencial publicada, los cebadores de PCR para EPEC fueron diseñados para detectar específicamente una región de 326 pares de bases del gen que codifica para la proteína BFP de EPC. Los  
15 cebadores de EPEC diseñados para detectar EPEC fueron validados contra *E. coli* enterotoxigénico (ETEC). Únicamente se detectó EPEC.

Muestras fecales provenientes de monos fueron examinadas para la presencia de ADN de EPEC mediante PCR.  
20 EPEC no fue detectado en ninguna de las muestras tomadas en el día de tratamiento 0, el día de la infección. En el día de tratamiento 3 (después de la infección con EPEC), todas las muestras probadas fueron positivas para EPEC. Sorprendentemente, en el día final del estudio, el día de  
25 tratamiento 19 ó 21, no se detectó EPEC de cualquiera de las

muestras fecales tomadas a partir de los monos alimentados con la fórmula suplementada con probiótico; mientras que EPEC fue detectado en todas las muestras fecales provenientes de los monos alimentados con leche materna.

5                    La Tabla 1 describe los resultados de la determinación por PCR. Los monos inoculados con EPEC tuvieron muestras positivas a EPEC por hasta tres semanas después de la inoculación simple de EPEC. Esto sugiere la colonización exitosa de estos monos. Los monos alimentados con la fórmula suplementada con los probióticos después de la inoculación con EPEC y la colonización, tuvieron muestras fecales negativas a EPEC por el final del estudio. En contraste, los monos alimentados con leche materna que no recibieron probióticos permanecieron positivos a EPEC.

15

Tabla 1

|                               |     |      |                  |                       |
|-------------------------------|-----|------|------------------|-----------------------|
| Monos Alimentados con Fórmula |     |      |                  |                       |
| ID del animal                 | Día | EPEC | <i>B. lactis</i> | <i>L. acidophilus</i> |
| 20                    47      | 0   | -    | ND               | ND                    |
|                               | 3   | +    | ND               | ND                    |
|                               | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | +                     |
|                               |     |      |                  |                       |
| 25                    48      | 0   | -    | ND               | ND                    |

7X

| Monos Alimentados con Fórmula |     |      |                  |                       |
|-------------------------------|-----|------|------------------|-----------------------|
| ID del animal                 | Día | EPEC | <i>B. lactis</i> | <i>L. acidophilus</i> |
| 5                             | 3   | -    | ND               | ND                    |
|                               | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | -                     |
|                               |     |      |                  |                       |
|                               | 40  | 0    | -                | ND                    |
| 10                            | 3   | +    | ND               | ND                    |
|                               | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | -                     |
|                               | 57  | 0    | -                | ND                    |
|                               | 3   | +    | ND               | ND                    |
| 15                            | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | +                     |
|                               |     |      |                  |                       |
|                               | 63  | 0    | -/+              | ND                    |
|                               | 3   | +    | ND               | ND                    |
| 20                            | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | +                     |
|                               |     |      |                  |                       |
|                               | 91  | 0    | -                | ND                    |
|                               | 3   | +    | ND               | ND                    |
| 25                            | 6   | +    | -                | -                     |
|                               | 19  | -    | +                | +                     |

70

5

10

15

| Monos Alimentados c n Fórmula |     |      |           |                |
|-------------------------------|-----|------|-----------|----------------|
| ID del animal                 | Día | EPEC | B. lactis | L. acidophilus |
| 100                           | 0   | -    | ND        | ND             |
|                               | 3   | +    | ND        | ND             |
|                               | 6   | +    | +         | -              |
|                               | 21  | -    | +         | -              |
|                               |     |      |           |                |
| 105                           | 0   | -    | ND        | ND             |
|                               | 3   | +    | ND        | ND             |
|                               | 6   | +    | +         | -              |
|                               | 21  | -    | +         | -              |
|                               |     |      |           |                |
| 109                           | 0   | -    | ND        | ND             |
|                               | 3   | +    | ND        | ND             |
|                               | 6   | +    | -         | -              |
|                               | 21  | -    | +         | -              |

20

25

| Monos Alimentados con Leche Materna |     |      |           |                |
|-------------------------------------|-----|------|-----------|----------------|
| ID del animal                       | Día | EPEC | B. lactis | L. acidophilus |
|                                     |     |      |           |                |
| 118                                 | 0   | -    | ND        | ND             |
|                                     | 3   | +    | ND        | ND             |
|                                     | 6   | +    | +         | -              |

73

| Monos Alimentados con Leche Materna |     |      |                  |                       |
|-------------------------------------|-----|------|------------------|-----------------------|
| ID del animal                       | Día | EPEC | <i>B. lactis</i> | <i>L. acidophilus</i> |
| 5                                   | 21  | +    | -                | +                     |
|                                     |     |      |                  |                       |
|                                     | 108 | 0    | ND               | ND                    |
|                                     | 3   | +    | ND               | ND                    |
|                                     | 6   | +    | +                | -                     |
| 10                                  | 21  | -/+  | +                | -                     |
|                                     |     |      |                  |                       |
|                                     | 54  | 0    | ND               | ND                    |
|                                     | 3   | +    | ND               | ND                    |
|                                     | 6   | +    | +                | -                     |
|                                     | 21  | +    | +                | -                     |

15 ND = no determinado;  
-/+ indica resultados variantes entre duplicados

La colonización intestinal de los probióticos (*L. acidophilous* NCFM y *Bifidobacteria lactis* BBI) fue confirmada  
20 mediante análisis de PCR como se describió anteriormente,  
después de que completó el régimen de suplementación con  
probiótico en los monos alimentados con fórmula. La Tabla 1  
demuestra que los probióticos humanos enteralmente  
administrados, colonizaron a monos rhesus infantiles.  
25 Concurrentemente, no se detectó *E. coli* patógeno a partir de

74

los aislados obtenidos de los tractos gastrointestinales de los monos.

La fórmula infantil del Ejemplo 1 puede ser utilizada similarmente para erradicar *E. coli* patógeno de los  
5 tractos gastrointestinales de monos.

La presente invención puede ser ejemplificada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu y de los atributos esenciales de la misma, y en consecuencia, debe hacerse referencia a las reivindicaciones anexas, en vez de a  
10 la especificación anterior como indicadora del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nutricional, caracterizada porque comprende oligofructosa, sialilactosa y bacterias  
5 probióticas.

2. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la bacteria probiótica es *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*.

10 3. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende, o es capaz de comprender después de la dilución con agua, 0.1 g/litro a 10 g/litro de oligofructosa; 6 mg/litro a 10 g/litro de sialilactosa;  $10^6$  a  $10^{14}$  ufc/litro de *L.*  
15 *acidophilus* y  $10^6$  a  $10^{14}$  ufc/ de *B. lactis*.

4. Un método para erradicar organismos patógenos en el tracto gastrointestinal de un paciente en necesidad de los mismos, caracterizado porque comprende administrar enteralmente al paciente una composición nutricional que  
20 comprende oligofructosa, sialilactosa y bacterias probióticas.

5. Una composición nutricional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es para el uso como un producto farmacéutico.

**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 ] 47**
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes                      **[   ]**
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas                      **[ x ] 2**

**COMPLETA** **[ x ]**                      **INCOMPLETA** **[   ]**

**DISEÑO INDUSTRIAL**    **[   ]**

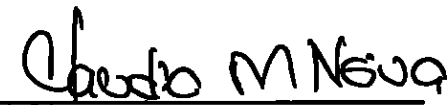
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                      **[   ]**
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                      **[   ]**
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material 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

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

75

Folio \_\_\_\_\_

2020  
Bogotá DC

Doctora  
**ALICIA LLORED RICAURTE**  
Apoderado  
**WYETH**

|                    |                                   |                   |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | Radicación No.                    | 05-30296          |
|                    | Solicitud Internacional           | PCT/US2003/031928 |
|                    | Fecha limite inicio fase nacional | 11-05-2005        |
|                    | Trámite                           | 011               |
|                    | Evento                            | 379               |
|                    | Actuación                         | 416               |
|                    | Oficio No.                        | 485               |
|                    | Folios                            | 001               |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC      '17 MAYO 2005'

  
**DORIS ELENA POLO CORDOBA**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)