



No. 06-128821- -00021-0000

Fecha: 2012-02-13 09:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 44

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E. S. D.

Referencia: Solicitud de patente de invención No. 06-128821

Solicitante: GERMAN ANTONIO CAMPUZANO MAYA

Titulo de la invención: KIT PARA PRUEBA DE

ALIENTO QUE DETECTA UREA PRODUCIDA POR HELICOBACTER PYLORI

(Antes: UN MÉTODO MEDIANTE UNA PRUEBA DE ALIENTO PARA LA
DETECCION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS)

RESPUESTA AL OFICIO NO. 18417 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA

NO. 446 DE FECHA 25 DE NOVIEMBRE DE 2011

ALBERT FERNANDO CARDONA CARDENAS, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado del Solicitante, presento respuesta al Oficio No. 18147 dentro del término legal.

El Solicitante menciona que esta respuesta al Oficio No. 18147 es en acuerdo con lo presentado por el Solicitante en entrevista se sostuvo con el Examinador en las instalaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, el día 27 de Enero de 2012 a las 3 PM.

Esta respuesta sigue la numeración que el Examinador dio al Oficio 18147.

RESPUESTA DEL SOLICITANTE CON RELACION AL PUNTO:

2. OBJETO DE LA INVENCION

El Examinador, con respecto al problema técnico, escribe: "El problema planteado en esa solicitud consiste en la necesidad de un sistema altamente confiable que permita detectar la urea del aliento que no requiera soluciones de ácido cítrico para evitar náuseas, vómito, el mal sabor de las altas cargas de dicho ácido y sea apto para pacientes con alergias al ácido cítrico."

El Solicitante respetuosamente replica que el Examinador no acierta en la identificación en el objeto de la invención del Solicitante.

En cuando la omisión del ácido cítrico en el kit del Solicitante tiene consecuencias positivas, dicha omisión es secundaria. La omisión del ácido cítrico NO es el objeto de la invención.

EL OBJETO DE LA INVENCION se explica en el párrafo [00014] del texto de la descripción de la solicitud que se presentó ante la SIC, que dice:

"una cantidad adecuada de solo agua . . . limpia la cavidad oral de cualquier urea residual con carbón marcado, así, eliminando la posibilidad de positivos falsos . . . Además, la cantidad adecuada de agua, una vez en la cavidad gástrica, provee una solución acuosa óptima intra-gástrica y una distribución homogénea intra-gástrica de la urea con carbón marcado, y por lo tanto, una hidrólisis rápida de la urea con

carbón marcado". El Solicitante explica que esto último (lo subrayado) implica la eliminación de los negativos falsos.

Por lo tanto el Solicitante respetuosamente explica de nuevo (ver folio 2 de la respuesta previa del solicitante de Octubre 29 del 2010 al Oficio previo No. 12504 de Septiembre 23 del 2010) que **EL OBJETO DE LA INVENCION es obtener una precisión del 100% mediante el uso del kit al eliminar los negativos falsos para obtener una sensibilidad del 100%, y de positivos falsos para obtener también una especificidad del 100%.**

Adicionalmente, el Solicitante le explica respetuosamente al Examinador, que en una pruebas diagnóstica (el arte de la invención), NO se puede evaluar dicha prueba diagnóstica solo en términos de la sensibilidad, o, solo en términos de la especificidad. Una prueba diagnóstica debe ser evaluada siempre en términos DE LA PRECISION, lo que equivale a **la sensibilidad y la especificidad EN CONJUNTO (la sensibilidad y la especificidad siempre están ligados)**. Es un error inaceptable el analizar una prueba diagnóstica solamente en términos de una de las dos (solo la sensibilidad, o, solo la especificidad), ignorando, así, una de las dos (ver último párrafo folio 15 hasta el primer párrafo folio 17 de la respuesta previa del solicitante de Octubre 29 del 2010 al Oficio previo No. 12504 de Septiembre 23 del 2010; en donde se describe la referencia o citación con respecto a estos conceptos fundamentales del arte de la técnica).

4. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

TITULO

El Examinador escribe que el titulo no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a un método para la detección de microorganismos patógenos y el objeto de la solicitud corresponde a un kit para la detección de la urea mediante la prueba de aliento. El Solicitante, siguiendo la observación del Examinador, modifica el titulo de la solicitud a: **"KIT PARA PRUEBA DE ALIENTO QUE DETECTA UREA PRODUCIDA POR HELICOBACTER PYLORI"**.

El solicitante adjunta un capitulo descriptivo con el titulo modificado.

REIVINDICACIONES

EL Examinador escribe que la reivindicación 1 carece de concisión debido a las palabras receptáculo en C. y D. El Examinador indica que en la descripción y los dibujos los receptáculos corresponden a frascos con tapa. Además, El Examinador reclama que los medios (pitillos doblados) que aparecen en la descripción para recoger las muestras de aliento no son parte de la reivindicación 1.

Con respecto a los receptáculos de C. y D. en la reivindicación 1, El Solicitante, siguiendo la indicación del Examinador, modifica C. y D. substituyendo el término "receptáculo" con el término "frasco".

Con respecto a los medios (pitillos doblados), El Solicitante dirige la atención del Examinador a las reivindicaciones 5 y 6 (presentadas en el capitulo reivindicatorio original) que son dependientes de la reivindicación 1, en donde se presentan

claramente dos pitillos como parte del Kit. Sin embargo, El Solicitante, para dar mayor claridad, cancela las reivindicaciones 5 y 6, y las incorpora a la reivindicación 1, así, el término "pitillo" aparece en la reivindicación 1 modificada.

El Examinador escribe que el numeral B. de la reivindicación 1 no indica que el carbón marcado es carbón 13.

El Solicitante respetuosamente le pide al Examinador mirar la reivindicación 3 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado en donde se describe que la el carbón marcado es carbón 13. El Solicitante también nota que la reivindicación 3 es dependiente de la reivindicación 1. Sin embargo, el Solicitante, aun para más claridad, cancela la reivindicación 3, y la incorpora a la reivindicación 1, de tal forma, que en la reivindicación 1 modificadas se describe que el carbón marcado es carbón-13.

El Examinador escribe que los términos "un mecanismo que permite la introducción en forma de aguja" son ambiguos.

Con respecto a los términos ""un mecanismo que permite la introducción en forma de aguja", el Solicitante substituye dichos términos, de tal forma que claramente se indica en la reivindicación 1 modificada que las tapas permiten la introducción de sensores en forma de aguja. El Solicitante, respetuosamente explica al Examinador, que en el arte del invento, diagnostico clínico, es común encontrar tapas que permiten la penetración de agujas. Además, el hecho que una tapa permita la penetración de una aguja, no quiere decir que la

aguja hace parte de la tapa. Cuando se dice, que una tapa permite la introducción de una aguja o algo en forma de aguja, se está claramente describiendo un aspecto cualitativo o técnico de la tapa. En ninguna forma, y sin posibilidad de ambigüedades, se está implicando que las agujas, o dispositivos en forma de aguja, que podrían penetrar la tapa hacen parte de dicha tapa.

El Examinador 2 escribe que la expresión " y en donde la urea . . . es disuelta en agua . . ." corresponde a una actividad o metodología, y no a una característica técnica.

Con respecto a " y en donde la urea . . . es disuelta en agua . . .", El Solicitante le concede al Examinador que dicha expresión se podría interpretar como una actividad. Sin embargo el solicitante aclara que lo que se indica es que la urea esta ya disuelta en agua, y por lo tanto es una cualidad técnica de la urea "urea disuelta en agua". Para evitar interpretaciones ambiguas, el Solicitante elimina dicha expresión, y claramente escribe que la urea esta disuelta en agua. El Solicitante también cancela la reivindicación 2 y la incorpora a la reivindicación 1 modificada.

El Examinador objeta la reivindicación 5 debido a los términos "un par de medios".

El Solicitante indica que la reivindicación 6 indica claramente que los medios son pitillos. Sin embargo, el Solicitante, para dar mayor claridad, cancela las reivindicaciones 5 y 6, y las incorpora a la reivindicación 1, así, el término "pitillo" aparece en la reivindicación 1 modificada.

El Examinador objeta la reivindicación 8 ya que "*Helicobacter pylori*" indica uso.

El Solicitante atendiendo la observación del Examinador con respecto a la reivindicación 8, cancela la reivindicación 8, y agrega "*Helicobacter pylori*" al preámbulo de la reivindicación 1, en donde es permitido.

En las modificaciones del capítulo reivindicatorio, para dar mayor claridad, el Solicitante además cancela la reivindicación 4, y la incorpora a la reivindicación 1, y así, indicar que la cantidad de agua en el recipiente del punto A. es 200 a 250 ml.

El Solicitante adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado de acuerdo a los cambios que se acaban de describir.

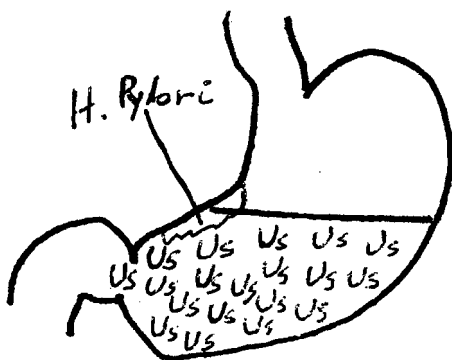
RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LA OPOSICION

El Examinador admite que el kit del Solicitante tiene novedad, ya que dicho kit incluye un recipiente con agua. Luego, El Examinador escribe que "No obstante, el kit reclamado permite la detección de *Helicobacter pylori* mediante el mismo fundamento metodológico divulgado por la solicitud colombiana 97 66023, utilizando urea marcada con Carbon-13. Por lo anterior se declara fundada la oposición.

Respetuosamente, El Solicitante indica que el método divulgado por la solicitud colombiana 97 66023 no tiene el mismo fundamento metodológico que el del kit descrito en la solicitud del Solicitante.

El Solicitante para ilustrar al Examinador presenta las figuras siguientes:

FIGURA 1



Us = Urea solution derived Molecules

El Solicitante explica:

La Figura 1 resulta del uso del kit del solicitante. La solución de urea con carbón marcado rápidamente disuelta en los 200 a 250 mililitros de agua permite una difusión homogénea y en donde el único componente a reaccionar es la urea + carbón-13 misma con la bacteria alcanzando todas las superficies del estomago y resultando en 100% de sensibilidad, además de que gracias a los 200 a 250 mililitros de agua pura que han pasado por la boca, no queda urea marcada en la boca, y por lo tanto se obtiene un 100% de especificidad (no falsos positivos), o sea se obtiene un 100% de precisión (100 sensibilidad mas 100% especificidad).

En contraste:

FIGURA 2



Us = Urea solution derived Molecules
Ac = Acido cítrico

La figura 2 muestra lo que resulta del kit de la solicitud colombiana 97 66023. No solo el ácido cítrico puede interferir con la reacción de las moléculas de Urea marcada con H. pylori, sino que también el volumen de la solución de ácido cítrico en un instante determinado no es suficiente para que la urea marcada se disuelva y alcance todas las paredes del estómago. (usualmente el paciente toma el ácido cítrico en varios tragos pequeños debido a que el paciente no tolera tomarlo en un solo trago al tiempo) (Además el ácido cítrico se toma antes de tomar las muestras de aliento y antes de darle al paciente la solución con urea marcada, como se explica en la página 3, columnas 3 y 4 de D1, en donde D1 corresponde a la patente española ES2120903; y cuando se le da al paciente la solución con urea marcada, ya parte de la solución con ácido cítrico se habría vaciado de la cavidad gástrica). Es por eso, que se dan falsos negativos, y por lo tanto menos de un 100% de precisión.

Por lo tanto, la solicitud del Solicitante comparada con la solicitud colombiana 97 66023 (que es la misma que la patente española ES2120903, o D1) muestran claramente fundamentos metodológicos diferentes. La del Solicitante, un kit que permite la urea marcada formar una solución rápida pura de

volumen suficiente que permite alcanzar todas las paredes del estomago, mientras la solicitud colombiana 97 66023 un kit en que no hay una solución con urea marcada pura en el estomago, (sino mezclada con lo que queda de acido cítrico que se ha tomado ante) y en la que no se dan las condiciones para que las moléculas de urea marcada alcance todas las paredes del estomago.

El Solicitante respetuosamente le pide al Examinador, que debido a que los dos kits tienen fundamentos metodológicos diferentes, declare NO FUNDADA la oposición.

RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LOS ARGUMENTOS DEL SOLICITANTE FRENTE A LA OPOSICION.

El Examinador afirma que:

"No se evidencia un efecto sorprendente o superior por la presencia del recipiente con agua debido a que se logra resolver el mismo problema técnico que consiste en la detección del H. pylori, con la misma, especificidad, confianza, y la misma alta probabilidad para clasificar individuos infectados, y cero probabilidad para clasificar individuos no infectados se concluye que el kit reivindicado no presenta nivel inventivo."

El solicitante respetuosamente indica que el Examinador esta errado, ya que el kit reivindicado resulta en una sensibilidad del 100%, mientras el kit de la solicitud colombiana 97 66023, en cuando resulta en una alta probabilidad para clasificar individuos (sensibilidad), dicha sensibilidad es menos del 100% (Aproximadamente 98% o menos). El Examinador esta errado al no considerar un incremento de 2% o más (para llegar a una

sensibilidad del 100%), sorprendente, o no considerar una sensibilidad en el kit reivindicado del 100%, sorprendente. El Solicitante explica al Examinador que en el arte del invento, Diagnostico Clínico, un incremento en sensibilidad del 2% alcanzando un 100% en un gran logro, pocas veces descrito. Y aun mas, no deja de ser sorprendente que en el caso de Colombia el incremento en 2% en la sensibilidad implica más de 500.000 colombianos que van a ser detectados como infectados , y que no serian detectados con el kit de la solicitud colombiana 97 66023. Más de 500.000 colombianos que presentarías todo tipo de complicaciones, por ejemplo cáncer gástrico, si no son detectados como infectados por H. pylori.

El Examinador añade:

"En relación al artículo . . . que se menciona que es una optimización del test de aliento con urea marcada . . . de una prueba que se conoce desde 1924 . . . es importante aclarar que para la persona del oficio medianamente versada en la materia es un trabajo de rutina realizar optimizaciones o adaptaciones lo cual permite obtener el kit reivindicado sin que esto le confiera altura inventiva a dicho kit."

El Solicitante respetuosamente indica que el Examinador esta errado ya que no parece tener familiaridad con el arte del invento, Diagnostico Clínico. Además, el Examinador no parece darse cuenta que el articulo al que se refiere es el articulo del Solicitante, que posteriormente a la fecha de la solicitud fue publicado en una revista científica internacional de prestigio. El Examinador usa las palabras del título de dicho artículo para dar su conclusión, pero ignora el contenido del artículo que describe el estudio clínico en donde se usa el kit,

en donde el estudio clínico, es un estudio clinico meticuloso que tomo años en realizarse, lo que no es un trabajo de rutina. Asimismo, El Examinador usa la fecha de 1924, pero no se da cuenta que la mención de dicha fecha se origina en el Solicitante mismo al ser mencionada por el Solicitante en un reporte que se presento como respuesta a la oposición para indicar que desde 1924 a nadie se le había ocurrido usar una cantidad adecuada de agua (un trago de agua) en un paso independiente para obtener una precisión, sensibilidad y especificidad del 100%.

El Solicitante explica respetuosamente al Examinador, que el hecho de que el Solicitante escogió la palabra optimización en el titulo de su artículo para describir un estudio clínico extenso no rutinario para corroborar su hallazgo, y de que el Solicitante menciona la fecha 1924, para mencionar que nadie había logrado lo que el Solicitante logro mediante un trago de una cantidad adecuada de agua (100% precisión), no quiere decir que su kit no tiene nivel inventivo. Al contrario, el frasco con agua de su kit resulto de un chispazo de genialidad después de una experiencia de más de 10.000 pruebas de aliento que el Solicitante realizo usando el kit de la solicitud colombiana 97 66023 lo que resultaba en menos del 100% de precisión y menos del 100% de sensibilidad. Después de tanta falla, el Solicitante invento su kit basado en dicho chispazo de genialidad. Por lo tanto, El Solicitante respetuosamente le pide al Examinador conceder nivel inventivo al kit de su solicitud.

6. DETERMINACION DEL ESTADO DE LA TECNICA

El Examinador cita dos documentos previos a la fecha de presentación de la solicitud:

D1. ES2120903

D3. J. Gastroenterol. 2004; 39:621-628

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

El Examinador escribe:

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el kit de D1 consiste en que no se especifica la presencia de un recipiente con agua.

D3 enseña un método y un kit . . . que incluye una etapa de enjuague de la boca con agua para evitar falsos positivos con microorganismos de la boca que metabolizan urea

. . . el efecto que logra el incluir un contenedor con agua es que mediante el enjuague de la boca con esta agua se previene posibles falsos positivos debidos a la presencia de ureasas de microorganismos fijos en la cavidad oral

Por lo tanto , el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: 'como modificar el kit divulgado por D1 para detectar el estado de infección de H. pylori, sin interferencia por la presencia de ureasa de microorganismos fijos en la cavidad oral.

Sin embargo, la utilización de agua para lavar la boca luego de la administración de urea marcada con Carbon-13 para evitar la posible interferencia de bacterias con ureasa fijas en la boca, ya esta divulgada en el documento D3 que presenta . . . el efecto de enjuague de la boca, . . . y concluye dicho enjuague no es necesario si se utiliza una tableta recubierta . . . resolviendo así el problema de los falsos positivos.

Adicionalmente, D3 advierte que el efecto de la actividad de la ureasa de organismos ingeridos con el agua usada para preparar la preparación de carbón-13 urea . . . es una de las causas de los falsos positivos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría de un envase con agua para lavar la boca luego de ingerir la solución de Carbon-13 urea para minimizar los falsos positivos como enseña D3 en el kit divulgado por D1 y adicionalmente, con base en los conocimientos comunes incluidos en la publicación realizada por Gisbert y colaboradores, se excluiría el ácido cítrico para evitar los problemas relacionados con este, administrando una dosis adecuada de carbón-13 urea, evitando los falsos negativos con lo cual se llegaría al objeto de la reivindicación 1 de esta solicitud considerándose obvia.

El Examinador concluye que la reivindicación 1 y sus dependientes cumplen con el requisito de novedad pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Resumiendo al Examinador:

Problema técnico de acuerdo al Examinador:

"como modificar el kit divulgado por D1 para detectar el estado de infección de H. pylori, sin interferencia por la presencia de ureasa de microorganismos fijos en la cavidad oral."

Solución según razonamiento del Examinador:

I). D1 no enseña recipiente con agua;

II). D3 describe enjuague de la boca con agua para evitar ureasas de organismos bucales (falsos positivos);

III). D3 también enseña que agua para enjuagar la boca no es necesario ya que existen tabletas resolviendo falsos positivos;

IV). Agua de la solución de urea marcada contaminada con microorganismos da origen de falsos positivos;

V). Entonces, la persona del oficio incluiría un envase con agua para enjuagar la boca luego de ingerir solución de urea marcada;

VI). De acuerdo a Gisbert y colaboradores se excluiría el ácido cítrico con una dosis adecuada de urea marcada (Gisbert dice 100 mg) para evitar los falsos negativos.

Conclusión según el Examinador en vista de puntos I) al VI):

El kit del solicitante no tiene nivel inventivo.

Respetuosamente el Solicitante explica que el Examinador está errado (Solicitante replica en el mismo orden), de acuerdo a lo siguiente:

Con respecto al Problema Técnico: el Solicitante respetuosamente muestra que el Examinador está errado por que como ya se menciono anteriormente en esta respuesta el Examinador omite del problema técnico lo que pasa en el estomago, donde se dan los falsos negativos.

El Solicitante explica respetuosamente al Examinador, que en una pruebas diagnóstica (el arte de la invención), NO se puede evaluar dicha prueba diagnóstica solo en términos de la especificidad (como lo hace el Examinador), o, solo en términos de la sensibilidad. Una prueba diagnóstica debe ser evaluada siempre en términos DE LA PRECISION, lo que equivale a la **sensibilidad y la especificidad EN CONJUNTO (la sensibilidad y la especificidad siempre están ligados)**. Es un error

inaceptable el analizar una prueba diagnóstica solamente en términos de una de las dos (solo la sensibilidad, o, solo la especificidad), ignorando, así, una de las dos (ver último párrafo folio 15 hasta el primer párrafo folio 17 de la respuesta previa del solicitante de Octubre 29 del 2010 al Oficio previo No. 12504 de Septiembre 23 del 2010; en donde se describe la referencia con respecto a estos conceptos fundamentales del arte de la técnica).

El Solicitante indica respetuosamente al Examinador que el Problema Técnico se describe en el párrafo [00014] del texto de la descripción de la solicitud que se presento ante la SIC, en donde se dice:

"una cantidad adecuada de solo agua . . . limpia la cavidad oral de cualquier urea residual con carbón marcado, así, eliminando la posibilidad de positivos falsos . . . Además, la cantidad adecuada de agua, una vez en la cavidad gástrica, provee una solución acuosa optima intra-gastrica y una distribución homogénea intra-gastrica de la urea con carbón marcado, y por lo tanto, una hidrólisis rápida de la urea con carbón marcado". El Solicitante explica que esto último (lo subrayado) implica la eliminación de los negativos falsos.

Por lo tanto el Solicitante respetuosamente explica de nuevo (ver folio 2 de la respuesta previa del solicitante de Octubre 29 del 2010 al Oficio previo No. 12504 de Septiembre 23 del 2010) que **EL OBJETO DE LA INVENCION es obtener una precisión del 100% mediante el uso del kit al eliminar los negativos falsos para obtener una sensibilidad del 100%, y de positivos falsos para obtener también una especificidad del 100%.**

Con respecto al razonamiento del Examinador el Solicitante menciona respetuosamente que los puntos del Examinador son incompletos (por ejemplo, por que omite partes fundamentales del problema técnico), que en algunos de dichos puntos el Examinador los menciona sin tener en cuenta el contexto de la referencia que el Examinador uso para mencionar el punto derivado de dicha referencia. Específicamente, el Solicitante explica, por ejemplo:

En II.) un enjuague no es lo mismo que el tragarse una cantidad adecuada de agua, en donde al tragarse una cantidad adecuada de agua, la cantidad adecuada de agua iría al estomago y se mezclaría con la solución de urea marcada, así proveyendo una difusión rápida para que la urea marcada contacte el H. pylori en todas las áreas del estomago (lo que no pasa con un enjuague bucal);

En III.) D3 aconseja no usar enjuague bucal, lo que sugeriría a la persona del oficio no usar enjuague bucal, entonces la persona del oficio no usaría un envase con agua según este punto lo que contradice el punto V. y la conclusión del Examinador;

VI.) De acuerdo a Gisbert el problema de los falsos negativos se resolvería si se usan altas dosis de Urea marcada con C-13, y no completamente por la omisión del acido cítrico. Este no es el caso de la reivindicación 1 que describe dosis bajas de urea marcada con C-13. En ninguna estancia, Gisbert menciona una cantidad adecuada de agua para solucionar los falsos negativos.

Por lo tanto, el Solicitante muestra que la conclusión del Examinador esta errada con respecto al nivel inventivo, ya que ni D1, ni D3, ni Gisbert mencionan una cantidad adecuada de agua (un trago de 200 a 250 ml de agua) que va al estomago y que debido a este trago de agua se solucionan ambos, los falsos

positivos y los falsos negativos (resultando en una precisión del 100%). Nadie, hasta que el Solicitante lo hizo, había usado un trago de agua (que no es lo mismo que un enjuague bucal) para alcanzar un 100% de precisión, ya que mediante el uso de dicho trago de agua (agua grado clínico, no contaminada) contenido en un frasco del kit se obtiene una sensibilidad del 100% (no falsos negativos) y una especificidad del 100% (no falsos positivos). Por lo tanto el kit del Solicitante tiene nivel inventivo. Respetuosamente, se le solicita el Examinador que ante las razones presentadas por el Solicitante se le conceda nivel inventivo al Kit del Solicitante como se menciona en las reivindicaciones 1 y 2.

8. CONCLUSION

Según el Examinador D1 y D3 afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones.

El Solicitante claramente ha mostrado que D1 y D3 no afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 que describen el Kit del Solicitante:

9. RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS DEL SOLICITANTE

El Examinador afirma "que la solución al problema es el kit reclamando y no los resultados que se pretenden lograr con el uso del mismo. Igualmente se desea aclarar al Solicitante que la reclamación contenida en aparte reivindicatorio no excluye la presencia del ácido cítrico y en consecuencia el producto reclamado no se encuentra dentro de la solución presentada por el Solicitante."

El solicitante respetuosamente indica que el Examinador esta desconociendo el contexto en que se debe hacer análisis QUALITATIVO de los componentes, lo que aplica también en el análisis nivel inventivo. El análisis de los componentes del kit reclamado, para determinar sus cualidades y por lo tanto su nivel inventivo, es fundamental que se haga, no solo de acuerdo a los componentes, sino también en el contexto de lo que hacen; en otras palabras: los resultados no antes obtenidos que se obtengan mediante el uso de los componentes de dicho kit. De otra forma no tendría sentido analizar los componentes del kit, si no se saben para que se van a usar y que tan efectivo va a ser su uso. El componente cualitativo de un invento se analiza basado en sus partes, y en cuál es la función de cada una de las partes tanto individualmente como en su suma de todas las partes, en otras palabras, que tan buenas son los componentes en cumplir la función del invento. Los componentes de un invento no se analizan en el vacío.

Con respecto a la frase siguiente del Examinador con respecto a excluir el acido cítrico en el texto reivindicatorio, El Solicitante respetuosamente indica que el acido cítrico no es relevante en este kit ya que a pesar de que hay beneficios en no usarlo, estos beneficios son secundarios, ya que la solución inherente del problema técnico es otra: el problema son ambos, los falsos negativos y falsos positivos, que se evitan completamente mediante el uso de los componentes del kit, específicamente de los 200 a 250 ml de agua (parte de la reivindicación 1 modificada) que se deben tragar en un paso independiente, que le dan al kit novedad, y nivel inventivo, ya que a nadie hasta ahora se le había ocurrido solucionar el

problema de sensibilidad y especificidad mediante un trago de agua.

El Examinador objeta la reivindicación 8.

El Solicitante se sobrepone a la objeción del Examinador a la reivindicación 8, ya que el Solicitante ha cancelado la reivindicación 8 en el capítulo reivindicatorio modificado que se está adjuntando con esta respuesta.

ARGUMENTOS CON RESPECTO AL NIVEL INVENTIVO

El Examinador escribe que la reivindicación 1 no establece la no presencia de ácido cítrico, y que debido a que la reivindicación 1 usa el término "comprende", dicha reivindicación queda abierta a contener componentes adicionales. El Examinador, de nuevo, menciona erróneamente que el nivel inventivo se debe evaluar en términos de la eliminación del ácido cítrico.

El Solicitante en respuesta, en la reivindicación 1 que se modifica con esta respuesta, ha substituido el término "comprende" con los términos "se caracteriza por". Con respecto a analizar el nivel inventivo de acuerdo a la no presencia del ácido cítrico, El solicitante respetuosamente indica al Examinador que la no presencia del ácido cítrico no es relevante en el análisis del nivel inventivo del kit del Solicitante, ya que a pesar de que hay beneficios en no usar ácido cítrico, estos beneficios son secundarios, ya que al nivel inventivo se debe analizar de acuerdo a la solución inherente del problema técnico, en donde dicha solución es otra: el problema técnico son ambos, los falsos negativos y falsos positivos, en donde

mediante el uso del kit del solicitante, dicho problema técnico se soluciona ya que ambos, dichos falsos positivos y falsos negativos, se evitan completamente mediante el uso de los componentes del kit, específicamente mediante el uso de los 200 a 250 ml de agua que se deben tragar en un paso independiente (parte de la reivindicación 1 modificada). Los 200 a 250 ml de agua (mencionados en la reivindicación 1 modificada) le dan al kit novedad, y nivel inventivo, ya que a nadie hasta ahora se le había ocurrido solucionar el problema de sensibilidad y especificidad mediante dicho trago de agua, en donde el agua proviene del frasco del kit del solicitante.

El Examinador escribe que los documentos hasta ahora presentados y que hacen parte del arte previo, proporcionan sugerencias para lograr el producto reclamado afectando el nivel inventivo.

El Solicitante respetuosamente replica al Examinador, afirmando que en ninguna referencia del arte previo aparece como resolver al mismo tiempo ambos, los falsos positivos en la boca (especificidad del 100%) y los falsos negativos (sensibilidad del 100%) en el estomago, mediante cantidad de 200 a 250 ml agua (un trago de agua). El Solicitante explica, que es este trago de agua que resuelve al mismo tiempo ambos, los problemas de sensibilidad y especificidad, lo que le da nivel inventivo al kit.

El Examinador aclara que la inclusión de agua para eliminar los falsos positivos de la boca ya se había sugerido en D3.

El Solicitante explica respetuosamente que un enjuague bucal es completamente diferente a un trago de agua en un paso

independiente, de tal forma que un momento preciso, dicho trago de agua llega al estomago. Precisamente, el nivel inventivo del trago de agua radica en esta diferenciación. Porque? Porque gracias a esta diferenciación, el trago de agua no solo resuelve los falsos positivos, sino que también al mismo tiempo, resuelve los falsos negativos en el estomago, resolviendo así el problema técnico en su totalidad, y no en forma incompleta.

El Examinador adicionalmente aclara que pueden haber falsos positivos en casos de aclorhidria, en donde bacterias del estomago pueden producir falsos positivos.

El Solicitante explica muy respetuosamente al Examinador, que los casos de aclorhidria se excluyen en la clínica (y por lo tanto del uso del kit) de que se les hagan pruebas de aliento para diagnosticar H. Pylori, ya que estos pacientes nunca van a presentar los síntomas de hiperacidez (gastritis y sus complicaciones, ulcera, cáncer de estomago por inflamación crónica debida a la hiperacidez, etc.) generados por la presencia de H. pylori. Por lo tanto el Solicitante respetuosamente indica que la observación del Examinador con respecto a aclorhidria en este caso no aplica.

El Examinador aclara que Ohara se refiere a las tabletas recubiertas y no a las tabletas sin recubrimiento. Además el Examinador escribe que no es claro de parte del Solicitante con respecto a que la urea se disuelve inmediatamente en el estomago, en vista de que la urea ya esta disuelta en 15 ml antes de ser administrada al paciente.

El Solicitante explica con respecto a las tabletas, que el hecho de estén recubiertas o no, es relevante con respecto a los falsos positivos en la boca, pero **NO ES RELEVANTE** con respecto a los falsos negativos en el estomago (en Dx. Clínico siempre se debe evaluar los dos al tiempo), en donde los falsos negativos han sido omitidos por parte del Examinador como parte del problema técnico. A lo que se refiere el Solicitante, es que las tabletas independiente de que estén recubiertas o no, no se alcanzan a disolver en el estomago, de tal forma que la urea marcada no alcanza a entrar en contacto con el H. pylori en la paredes del estomago, y por eso es que se dan aun falsos negativos.

En relación a el Examinador cuando escribe que el Solicitante no es claro con respecto a que la urea se disuelve inmediatamente en el estomago, en vista de que la urea ya esta disuelta en 15 ml antes de ser administrada al paciente, el Solicitante explica al Examinador que el hecho de que la urea este disuelta en 15 a 50 ml de agua antes de ser administrada, no excluye que **adicionalmente** (se disuelve **aun mas** en el estomago > > > urea disuelta en 15 a 50 ml de agua se disuelve **aun mas en el estomago en 200 a 250 ml de agua**) se disuelva rápidamente en los 200 a 250 ml de agua que estaban contenidos en el frasco con agua del kit y que el paciente se ha tragado en un paso independiente inmediatamente posterior. Es esta disolución **adicional** rápida en un **volumen mayor adicional de agua** que proviene del **frasco del kit**, lo que resulta en contacto de la urea marcada (C-13) con todas las superficies del estomago en donde puede haber H. pylori, y así no se den falsos negativos. Por lo tanto, el Solicitante afirma que es claro con respecto a que una solución con urea en una cantidad pequeña de agua (15 a

50 ml) se disuelva adicionalmente en el estomago en 200 a 250 ml de agua que un paciente se ha tomado de un frasco con dicha cantidad, en donde dicho frasco es parte del kit del Solicitante.

El Examinador escribe que no todos (solo dos de once) los resultados para el protocolo I al tiempo de 10 minutos son positivos en la Tabla 2.

El Solicitante explica respetuosamente que el Examinador esta errado, ya que El Examinador no interpreta correctamente la Tabla 2 de la descripción. El Examinador parece interpretar que los 11 resultados se refieren a individuos, lo que no es correcto.

El Solicitante explica: que cada unos de los 11 resultados a los 10 minutos en dicha tabla contiene la muestra completa de individuos (todos los pacientes que participaron en el estudio). Los 11 resultados no se refieren a 11 pacientes. El Solicitante explica que 2 y 2.5 δ P.C. se refiere a las concentraciones de C-13 (en miles de partes) en que la persona versada en diagnostico clínico calificaría la prueba de aliento como positiva o negativa, la tabla mostrando así que en todos los individuos del estudio (en las concentraciones en las muestras tomadas que son relevantes para un diagnostico en la prueba esta prueba de aliento), en el caso del protocolo I, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad también fue del 100%. Para el protocolo II esto no se da en ningún caso con respecto a la sensibilidad en donde en todos los casos (incluyendo las concentraciones que son relevantes para hacer un diagnostico) la sensibilidad está por debajo del 100%.

El Examinador escribe que los resultados 1, y 8-11 en la Tabla 2 el protocolo II tiene una probabilidad alta (índice de validez igual o superior) de clasificar individuos infectados con H. Pylori.

El Solicitante explica respetuosamente que el Examinador de nuevo hace conclusiones erradas ya que no interpreta correctamente los resultados de la Tabla 2. El Solicitante explica que los resultados 1, y 8-11 de la Tabla 2 no son los más relevantes para hacer un diagnostico en la prueba de aliento. Además, el Examinador ignora completamente que en ningún caso en 1, y 8-11 la sensibilidad es 100% ("probabilidad alta", que son las palabras del Examinador, pero aun por debajo del 100%. Por ejemplo, una sensibilidad del 98% (en la Tabla 2, en todos los casos, en el caso del protocolo II, la sensibilidad está por debajo del 98%) la resultaría en más de medio millón de personas que no se detectarían con en Colombia como infectadas con H. Pylori.

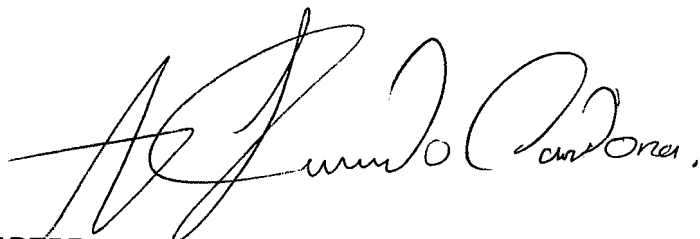
Adicionalmente, el Examinador adicionalmente sugiere ("podría tener el mismo efecto"), que la solución de 4.2 g de acido cítrico en 200 ml de agua es equivalente a 200-250 ml de agua pura.

El Solicitante explica respetuosamente, que El Examinador esta errado (hace afirmaciones falsas), al decir que la solución de 4.2 g de acido cítrico en 200 ml de agua "podría tener el mismo efecto" que 200-250 ml de agua pura, ya que hace una interpretación incorrecta de los resultados reales de la Tabla 2. Por lo tanto, El Solicitante afirma que 4.2 g de acido

cítrico en 200 ml de agua no es equivalente al 200-250 ml de agua sola ya que como los resultados reales de la Tabla muestran los 200-250 ml de agua sola contenidos en el frasco del kit resultan en una precisión del 100% (sensibilidad de 100% y especificidad de 100%), mientras el uso de 4.2 g de ácido cítrico en 200 ml de agua resulta en todos los casos en una precisión por debajo del 100% (debido a una sensibilidad por debajo del 98%, lo que traduce en un valor predictivo negativo por debajo del 98%, a pesar de que en algunos casos la especificidad es del 100%).

En conclusión, El Solicitante respetuosamente afirma que la invención cumple de esta manera con los requisitos formales y sustanciales para que Patente correspondiente a su solicitud se otorgue

Atentamente



ALBERT FERNANDO CARDONA CARDENAS

T.P. No. 179463 de C.S. de la J.

C.C. 94.496.805 de Cali

Febrero 10, 2012

Anexos: 1. Capítulo descriptivo con Título modificado y capítulo reivindicatorio modificado.
2. Formulario de modificación.
3. Recibo.

**KIT PARA PRUEBA DE ALIENTO QUE DETECTA UREA PRODUCIDA POR
HELICOBACTER PYLORI**

ABSTRACTO

La presente invención provee un método mediante pruebas del aliento con urea para la detección y diagnóstico *Helicobacter pylori* en el tubo gastrointestinal, y un kit para practicar dicho método. El método comprende recoger una primera muestra basal del aliento del individuo o paciente; dar a dicho individuo una solución de urea con carbono marcado; en un paso nuevo e independiente que sigue inmediatamente, dar una cantidad de agua adecuada al individuo para limpiar su cavidad oral de cualquier urea residual; y después de un tiempo de no menos de 5 minutos, recoger una segunda muestra de aliento.

**KIT PARA PRUEBA DE ALIENTO QUE DETECTA UREA PRODUCIDA POR
HELICOBACTER PYLORI**

AREA DE LA INVENCION

[0001] El método de la presente invención está relacionado a la recogida y análisis de pruebas de aliento para la detección de microorganismos patógenos. Específicamente, la presente invención provee un método mediante la recogida de pruebas de aliento, y un kit para hacer dicha recogida, para la detección y diagnostico de *Helicobacter pylori* in el tubo gastrointestinal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] *Helicobacter pylori* ha estado principalmente asociado con enfermedades gastrointestinales, por ejemplo, ulcera gástrica o duodenal, dispepsia, linfoma gástrico non-Hodgkin's, y cáncer gástrico. Sin Embargo, la presencia de *H. pylori* en el tubo gastrointestinal también ha sido asociado con otras enfermedades, por ejemplo, urticaria crónica, anemia por deficiencia de hierro, púrpura trombocitopenica idiopatica, etc. La lista de enfermedades asociadas con *H. pylori* sigue creciendo.

[0003] Pruebas con Urea del aliento son métodos confiables para el diagnostico de *H. pylori*. Sin embargo, protocolos estándar de oro actuales para pruebas con urea del aliento requieren la ingestión de soluciones con acido cítrico (ver Patente No. 6,171,811 B1 de Estados Unidos por De Bengoa Vallejo, A.). Además, dichos protocolos pueden producir falsos positivos debido a la urea residual y la actividad de ureasas de los microorganismos fijos de la cavidad oral. La ingestión de soluciones con acido cítrico en la prueba con urea del aliento ha sido justificada en parte por la demora en el vaciamiento gástrico que dichas soluciones causan. Sin embargo, ha sido mostrado que la demora en el vaciamiento no esta relacionada a la ingestión de soluciones de acido cítrico (ver Shiotani, A.S. et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, 15:1763-1767, 2001). Aun mas,

pacientes que ingieren soluciones de acido cítrico durante las pruebas de urea del aliento se resisten a tomar dichas soluciones debido al empeoramiento de los síntomas gastrointestinales por la suspensión requerida de antiácidos antes de la prueba, y la creencia razonable de que los síntomas van a empeorar mas si toman algo acido. Por otra parte, la ingestión de una carga de acido cítrico puede causar nauseas y vomito, especialmente, en niños. Los pacientes también se quejan de la alta carga y el mal sabor de las soluciones de acido cítrico. Aun mas, los pacientes con alergias al acido cítrico no pueden hacerse la prueba con urea del aliento estándar de oro actual.

[0004] La presente invención provee un método mediante ensayos con urea del aliento que no requiere soluciones de acido cítrico, y que resuelve también la presencia de urea residual en la cavidad oral. El método de la presente invención provee un protocolo que le permite a los pacientes ir a casa después de pocos minutos sin efectos colaterales, o empeoramiento de los síntomas de enfermedad gástrica. Además, el método de la presente invención es, tan confiable, o mas confiable, que los protocolos para las pruebas con urea del aliento actuales que requieren la ingestión de soluciones de acido cítrico.

[0005] La presente invención provee un método con una forma fácil y confiable de recoger muestras de aliento con urea. La recogida fácil y confiable de muestras de aliento con urea facilitara estudios epidemiológicos amplios para validar la asociacion posible del *H. pylori* con una lista creciente de enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La presente invención provee un método mediante pruebas con urea del aliento para la detección y diagnostico de *Helicobacter pylori* en el tubo gastrointestinal, y un kit para hacer dicho método.

[0007] El método comprende recoger una primera muestra basal del aliento de un individuo o paciente; dar a dicho

individuo una solución con urea con carbón marcado; en un paso nuevo e independiente que sigue inmediatamente, dar al individuo una cantidad adecuada de agua para limpiar su cavidad oral de cualquier urea residual; y después de un tiempo no menor de 5 minutos, recoger una segunda muestra de aliento.

[0008] El paso independiente de dar al individuo una cantidad adecuada de agua tiene el propósito doble de limpiar la cavidad oral de cualquier urea residual con carbón marcado y proveer un ambiente de solución acuosa óptimo en la cavidad gástrica para una difusión y ruptura rápida de la urea con carbón marcado por la ureasa del *H. pylori*, por lo tanto eliminando los resultados falso positivo posibles.

[0009] Objetivos y ventajas adicionales de la presente invención serán más evidentes in la descripción de las figuras, la descripción detallada de la invención y las reivindicaciones.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[00010] **FIGURA 1** muestra el kit y sus componentes para practicar el método de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[00011] El objeto de esta invención es proveer un método mediante pruebas de aliento para la detección de microorganismo que comprende:

- A. Recoger una primera muestra basal del aliento de un individuo;
- B. Dar oralmente al individuo, inmediatamente después de recoger la primera muestra basal del aliento, una solución con urea con carbón marcado;
- C. Dar oralmente al individuo, inmediatamente después de dar la solución con urea con carbón marcado, una cantidad adecuada de agua ;

D. Recoger una segunda muestra de aliento, en donde la segunda muestra de aliento es recogida después de un determinado tiempo de dar la cantidad adecuada de agua;

E. Medir y analizar la cantidad de carbón marcado presente en la primera muestra de aliento y en la segunda muestra de aliento; y,

[00012] En donde el microorganismo patógeno a ser detectado o diagnosticado es *Helicobacter pylori*.

[00013] En un aspecto preferido del método de la presente invención, la cantidad adecuada de agua es entre 100 y 250 mililitros. Sin embargo, la versión mas preferida, de dicho aspecto del método de la presente invención, la cantidad adecuada de agua es 200 mililitros.

[00014] El nuevo paso independiente de dar al individuo una cantidad adecuada de solo agua, en un momento preciso (justo después de dar al individuo la solución con urea con carbono marcado), limpia la cavidad oral de cualquier urea residual con carbón marcado, así, eliminando la posibilidad de positivos falsos por ureasas de microorganismos fijos en la cavidad oral. Además, la cantidad adecuada de agua, una vez en la cavidad gástrica, provee una solución acuosa optima intra-gástrica y una distribución homogénea intra-gástrica de la urea con carbón marcado, y por lo tanto, una hidrólisis rápida de la urea con carbón marcado por la ureasa del *H. pylori*.

[00015] En otros aspectos preferidos del método de la presente invención, la solución de urea con carbón marcado es entre 15 y 50 mililitros; la urea con carbón marcado es entre 15 y 50 miligramos, y el carbón marcado de la urea es carbón-13. Las cantidades específicas, en los rangos mencionados, para ambos, la solución con urea y la urea con carbón marcado, se determinan de acuerdo con el peso del individuo del que se recogen las muestras de aliento. Niños necesitarían cantidades en la parte inferior de los rangos, mientras adultos necesitarían cantidades en la parte superior de los rangos.

[00016] La urea marcada con carbón-13 es preferiblemente in la forma de polvo, el que es ampliamente disponible en el comercio.

[00017] Para el propósito de la presente invención, individuos están definidos como los pacientes o personas a quienes se les prueba para la presencia de *H. pylori* en sus tubos gastrointestinales.

[00018] Todavía, en otro aspecto del método de la presente invención, la segunda muestra de aliento es recogida más de 4 minutos y 59 segundos después de dar al individuo la cantidad adecuada de agua. En la versión mas preferida de este aspecto del método de la presente invención, la segunda muestra de aliento es recogida 10 minutos después de dar al individuo la cantidad adecuada de agua.

[00019] Un segundo objetivo de la presente invención es proveer un kit (**FIGURA 1**) para la detección de microorganismos patógenos mediante pruebas de aliento, en donde el kit comprende:

- a. Un recipiente con agua **(1) (FIGURA 1)**;
- b. Un recipiente con urea con carbón marcado **(2)**;
- c. Un primer receptáculo **(3)** para recoger la primera muestra de aliento al principio de la prueba del aliento y antes de la ingestión de la urea con carbón marcado;
- d. Un segundo receptáculo **(4)** para recoger la segunda muestra de aliento al final de la prueba del aliento y después de la ingestión de una cantidad adecuada de agua; y,

[00020] en donde el primer receptáculo y el segundo receptáculo tienen una tapa con un mecanismo **(3A y 4A)** que permite la introducción de un sensor en forma de aguja, y en donde el microorganismo patógeno a detectarse o diagnosticarse es *H. pylori*.

[00021] La primera y segunda muestras recogidas, en los propiamente diferenciados primer receptáculo y segundo

receptáculo respectivamente, son analizadas para determinar las cantidades de carbón-13 por cromatografía de gas y espectrometría de gases.

[00022] En un aspecto del kit de la presente invención, el recipiente con urea con carbón marcado contiene entre 15 y 50 mililitros de urea con carbón marcado, y en donde la urea con carbón marcado esta disuelta en agua, y en donde la cantidad de agua para disolver la urea con carbón marcado es entre 15 y 50 mililitros, y en donde el carbón marcado de la urea es carbón-13. En la versión mas preferida, la cantidad de urea con carbón marcado es 50 miligramos.

[00023] En otro aspecto preferido del kit de la presente invención, el recipiente con agua contiene entre 200 y 250 mililitros de agua. Sin embargo, en la versión mas preferida, de dicho aspecto del kit de la presente invención, la cantidad adecuada de agua es 200 mililitros.

[00024] Todavía, en otro aspecto del kit de la presente invención, el kit comprende un par de medios para recoger la primera muestra de aliento y la segunda muestra de aliento adentro del primer receptáculo y del segundo receptáculo. En una versión preferida de este aspecto del kit de la presente invención, los medios para recoger la primera muestra de aliento y la segunda muestra de aliento adentro del primer receptáculo y del segundo receptáculo son un par de pitillos **(6)**.

[00025] Para el propósito de la presente invención, receptáculo esta definido como cualquier recipiente que pueda ser sellado para que no le entre aire. En una versión preferida de la invención los receptáculos con recipientes tubulares.

[00026] En un aspecto más del kit de la presente invención, un cartucho **(7)** contiene el recipiente con agua, el recipiente con urea con carbón marcado, el primer receptáculo, el segundo receptáculo, y el par de pitillos.

[00027] Mientras la descripción presenta las versiones preferidas de la presente invención, cambios adicionales pueden ser hechos en la forma y disposición de las partes sin distanciarse de las ideas y principios básicos comprendidos en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

MATERIALES Y METODOS

[00028] **Pacientes:** La población del estudio consistió de 70 voluntarios saludables quienes estaban sin síntomas gastrointestinales. De acuerdo con la declaración de Helsinki y la Resolución 8430 del 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la investigación es clasificada como investigación sin riesgos biológicos, fisiológicos, psicológicos o sociales.

[00029] **Prueba de Aliento con Carbón con Urea Marcada:**

[00030] **PROTOCOLO 1:** Después de ayuno de por lo menos 8 horas, una primera muestra basal de aliento fue recogida (t_0), inmediatamente después, se le dio oralmente al paciente 50 mg de urea marcada con ^{13}C disuelta en 15 ml de agua en un solo trago; inmediatamente después, se le dio oralmente al paciente 200 ml de agua; luego, después de 10 (t_{10}), 20 (t_{20}) y 30 (t_{30}) minutos, se recogieron muestras de aliento.

[00031] **PROTOCOLO 2:** Después de un ayuno de al menos 8 horas, una primera muestra de aliento fue recogida (t_0); inmediatamente después, se le dio oralmente al paciente 50 mg de urea marcada con ^{13}C disuelta en 15 ml de agua en un solo trago, inmediatamente después se le dio oralmente al paciente 200 ml de agua con 4.2 g de ácido cítrico deshidratado; luego, después de 10 (t_{10}), 20 (t_{20}) y 30 (t_{30}) minutos, se recogieron muestras de aliento.

[00032] **PROTOCOLO ESTANDAR DE REFERENCIA:** El protocolo europeo estandarizado para el ambiente colombiano fue usado como el protocolo de referencia el cual ha sido ampliamente validado con sensibilidad y especificidad cerca a un 100%. No se considero ético el hacer pruebas invasivas, por ejemplo, biopsia, cultivo y endoscopia. El protocolo de

referencia fue hecho como sigue: después de un ayuno de al menos 8 horas, se le dio al paciente 4.2 g de ácido cítrico disueltos en 100 ml de agua; 10 minutos después, una muestra basal en duplicado de aliento fue recogida (t_0); inmediatamente después, se le dio al paciente 100 mg de urea marcada con ^{13}C disuelta en 30 ml de agua; luego, después de 30 minutos, una muestra en duplicado post-urea fue recogida.

[00033] Definición de Infección por *H. pylori*: el estado de infección por *H. Pylori* fue definido mediante una prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C de acuerdo con el protocolo de referencia usando kits comerciales TAU-KIT®, Isomed S.L., Madrid, España). El análisis de las muestras fue hecho en el Laboratorio Clínico Hematológico S.A., Medellín, Colombia, usando un espectrómetro (ABCA, Europa Scientific, Cheshire, Reino Unido), de acuerdo con criterios validados internacionalmente para esta prueba: un resultado positivo fue un valor para la prueba de urea marcada con ^{13}C igual o superior a $2.5 \text{ }^{13}\text{CO}_2$ deltas ($\delta^{13}\text{CO}_2$). Los resultados fueron expresados como deltas sobre la línea de base (DOB). Los puntos de corte para cada uno de los protocolos variaron desde 0.5 hasta 5.5 a intervalos de tiempos diferentes (10, 20 y 30 minutos). La efectividad de cada protocolo fue evaluada con las curvas ROC.

[00034] Análisis Estadístico: En el análisis descriptivo, distribuciones absolutas y relativas fueron usadas para variables cualitativas. Indicadores de resumen fueron usados para las variables cuantitativas. Los criterios de normalidad para los datos fueron establecidos con la prueba de Shapiro-Wilk, y basado en esta, se aplicaron la prueba t-students, y la prueba de rango con signo de Wilcoxon, para establecer la diferencia de medias independientes. Se usó la prueba de χ^2 de independencia para analizar asociaciones entre variables cualitativas. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Además se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, el índice de validez, el índice de Youden, la razón de verisimilitud para resultados positivos (RV+), y la razón de verisimilitud para resultados negativos (RV-). El

procesamiento y el análisis de los datos se realizaron mediante los programas SPSS (Statistical Product for Service Solutions) Versión 12.0, y EPIDATE Versión 3.0.

[00035] **Resultados:** En el estudio, 70 individuos sin síntomas fueron incluidos (24 hombres y 46 mujeres), en donde dichos individuos tenían una edad promedio de 39.63 (SD $\pm$ 12.58) años para hombres y 34.33 (SD $\pm$ 10.17) años para mujeres; con un 95% de confianza. No hubo diferencias significativas entre las edades promedio para hombres y mujeres (t-Student = 1.905; p = 0.061).

[00036] Al usar el protocolo de referencia, 46 (65.7%) individuos fueron positivos para *H. pylori*, y 24 (34.3%) individuos fueron negativos para *H. pylori*. Por sexo, 17 (70.8%) hombres y 29 (63%) mujeres fueron positivos para *H. pylori*. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres mujeres (χ^2 = 0.425; p = 0.515). Para los protocolos I y II, los resultados se observan en la Tabla 1.

TABLA 1. Prueba de urea marcada con ¹³C. Índice de validez, índice de Youden, RV+ and RV-, en los diferentes puntos de corte (10, 20 y 30 minutos), para protocolos I y II. Laboratorio Clínico Hematológico S.A, Medellín, Colombia 2006.

Minuto	Valor δ P.C.	Índice de Validez		Índice Youden		RV +		RV -	
		Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II
10	0,5	81,43	85,71	0,46	0,60	1,85	2,61	*	0,03
	1	94,29	91,43	0,83	0,77	6,00	4,70	*	0,03
	1,5	98,57	97,14	0,96	0,94	24,00	23,48	*	0,02
	2	100,00	98,57	1,00	0,98	**	**	*	0,02
	2,5	100,00	97,14	1,00	0,96	**	**	*	0,04
	3	98,57	97,14	0,98	0,96	**	**	0,02	0,04
	3,5	98,57	97,14	0,98	0,96	**	**	0,02	0,04
	4	97,14	97,14	0,96	0,96	**	**	0,04	0,04
	4,5	95,71	97,14	0,93	0,96	**	**	0,07	0,04
	5	91,43	97,14	0,87	0,96	**	**	0,13	0,04
20	5,5	90,00	97,14	0,85	0,96	**	**	0,15	0,04
	0,5	88,57	85,71	0,67	0,60	3,00	2,61	*	0,03
	1	98,57	90,00	0,96	0,73	24,00	3,91	*	0,03
	1,5	100,00	92,86	1,00	0,81	**	5,87	*	0,03
	2	100,00	98,57	1,00	0,98	**	**	*	0,02
	2,5	100,00	97,14	1,00	0,96	**	**	*	0,04
	3	98,57	97,14	0,98	0,96	**	**	0,02	0,04
	3,5	97,14	97,14	0,96	0,96	**	**	0,04	0,04
	4	92,86	97,14	0,89	0,96	**	**	0,11	0,04
	4,5	90,00	97,14	0,85	0,96	**	**	0,15	0,04
30	5	88,57	97,14	0,83	0,96	**	**	0,17	0,04
	5,5	88,57	95,71	0,83	0,93	**	**	0,17	0,07
	0,5	84,29	80,00	0,54	0,44	2,18	1,81	*	0,05
	1	97,14	88,57	0,92	0,69	12,00	3,35	*	0,03
	1,5	100,00	92,86	1,00	0,81	**	5,87	*	0,03
	2	97,14	95,71	0,96	0,89	**	11,74	0,04	0,02
	2,5	94,29	98,57	0,91	0,98	**	**	0,09	0,02
	3	90,00	97,14	0,85	0,96	**	**	0,15	0,04
	3,5	88,57	97,14	0,83	0,96	**	**	0,17	0,04
	4	85,71	97,14	0,78	0,96	**	**	0,22	0,04

* $\approx$ 0
** Φ +
PREVALENCE: 65.71

[00037] Los mejores puntos de corte, para el Protocolo I, fueron encontrados a los 10 minutos, 2.0 y 2.5 deltas (100% para ambos); a los 20 minutos, 1.5, 2.0, y 2.5 deltas (100%

para los tres); a los 30 minutos, 1.5 deltas (100%); y para el Protocolo II, a los 10 minutos, 2.0 deltas (98.57%); a los 20 minutos, 2.0 deltas (98.57%), a los 30 minutos, 2.5 deltas (98.57%). La evaluación de la eficiencia de las pruebas de urea marcada con ^{13}C , de acuerdo al índice de Youden, muestra que el Protocolo I fue una prueba diagnóstica perfecta en los puntos de mejor desempeño. La eficacia puede verse al observar el RV+, el cual indica que los Protocolos I y II tienen una probabilidad alta de clasificar individuos infectados con *H. Pylori* como positivos, mientras el RV- indica que los Protocolos I y II tienen una probabilidad cercana a cero (0) de clasificar individuos no infectados con *H. Pylori* como positivos.

[00038] La tabla 2 muestra que en los puntos de mejor desempeño, 10, 20 y 30 minutos, la prueba diagnóstica de urea marcada con ^{13}C , para el Protocolo I, tiene una sensibilidad del 100%. En contraste, en los puntos de mejor desempeño, 10, 20 y 30 minutos, la prueba diagnóstica de urea marcada con ^{13}C , para el Protocolo II, tiene una sensibilidad 97.83%. La especificidad para ambos, el Protocolo I y el Protocolo II, fue de 100%.

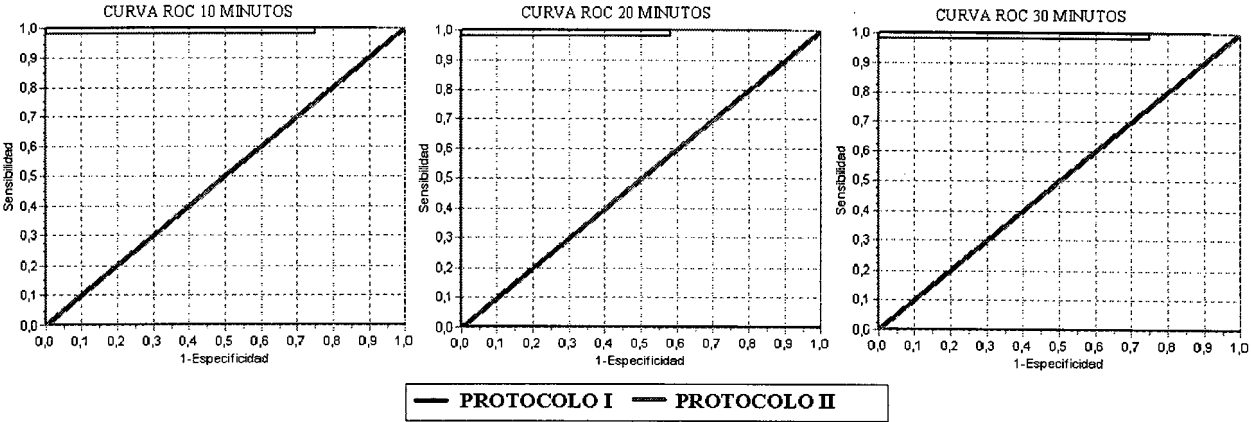
[00039] Con una confianza del 95%, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el Protocolo I y el Protocolo II, a los 10 minutos ($\chi^2 = 0.9857$; $p = 0.3208$), a los 20 minutos ($\chi^2 = 0.9699$; $p = 0.3247$), y a los 30 minutos ($\chi^2 = 0.9857$; $p = 0.3208$). Los resultados para ambos protocolos a los 10 y 30 minutos fueron similares.

TABLA 2. Prueba de urea marcada con ¹³C. Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo +, Valor Predictivo - para los protocolos I y II, en los diferentes puntos de corte, 10, 20 y 30 minutos. Laboratorio Clínico Hematológico S.A, Medellín, Colombia 2006.

Minuto	Valor δ P.C.	Sensibilidad		Especificidad		Valor Predictivo +		Valor Predictivo -	
		Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II	Protocolo I	Protocolo II
10	0,5	100,00	97,83	45,83	62,50	77,97	83,33	100,00	93,75
	1	100,00	97,83	83,33	79,17	92,00	90,00	100,00	95,00
	1,5	100,00	97,83	95,83	95,83	97,87	97,83	100,00	95,83
	2	100,00	97,83	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00
	2,5	100,00	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	92,31
	3	97,83	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00	92,31
	3,5	97,83	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00	92,31
	4	95,65	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	92,31	92,31
	4,5	93,48	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	88,89	92,31
	5	86,96	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	92,31
20	5,5	84,78	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	77,42	92,31
	0,5	100,00	97,83	66,67	62,50	85,19	83,33	100,00	93,75
	1	100,00	97,83	95,83	75,00	97,87	88,24	100,00	94,74
	1,5	100,00	97,83	100,00	83,33	100,00	91,84	100,00	95,24
	2	100,00	97,83	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00
	2,5	100,00	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	92,31
	3	97,83	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00	92,31
	3,5	95,65	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	92,31	92,31
	4	89,13	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	82,76	92,31
	4,5	84,78	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	77,42	92,31
30	5	82,61	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	75,00	92,31
	5,5	82,61	93,48	100,00	100,00	100,00	100,00	75,00	88,89
	0,5	100,00	97,83	54,17	45,83	80,70	77,59	100,00	91,67
	1	100,00	97,83	91,67	70,83	95,83	86,54	100,00	94,44
	1,5	100,00	97,83	100,00	83,33	100,00	91,84	100,00	95,24
	2	95,65	97,83	100,00	91,67	100,00	95,74	92,31	95,65
	2,5	91,30	97,83	100,00	100,00	100,00	100,00	85,71	96,00
	3	84,78	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	77,42	92,31
	3,5	82,61	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	75,00	92,31
	4	78,26	95,65	100,00	100,00	100,00	100,00	70,59	92,31

[00040] De acuerdo a las áreas ROC (Grafica 1), la prueba de urea marcada con ¹³C en el Protocolo I es una prueba perfecta, con ambas, sensibilidad y especificidad igual a 1.

GRAFICA 1. Comparacion de curvas ROC a los 10, 20 y 30 minuto para los Protocolos I y II. Laboratorio Clínico Hematológico S.A; Medellín, 2006



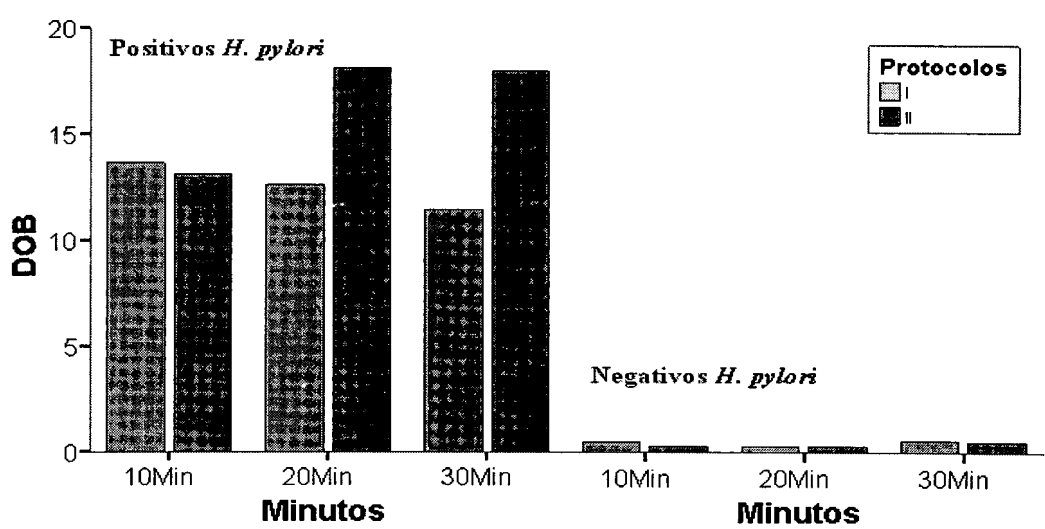
[00041] La Tabla 3 y la Grafica 2, muestran la caracterización de los valores de los puntos de corte [$\delta^{13}\text{CO}_2$] a los 10, 20, 30 minutos para individuos positivos y negativos para *H. pylori* en los Protocolos I y II.

TABLA 3. Distribucion de valores $\delta^{13}\text{CO}_2$ para individuos positivos y negativos para *Helicobacter pylori*, en los Protocolos I y II a los 10, 20 y 30 minutos. Laboratorio Clínico Hematológico S.A, Medellín, 2006.

	POSITIVOS <i>H. pylori</i>					
	Protocolo I 10 Minutos	Protocolo I 20 Minutos	Protocolo I 30 Minutos	Protocolo II 10 Minutos	Protocolo II 20 Minutos	Protocolo II 30 Minutos
Media	17,38	18,25	15,44	17,69	22,32	22,08
Mediana	13,64	12,63	10,98	12,02	17,07	17,50
Desviación Estándar	14,47	22,80	17,75	12,68	15,01	13,00
Mínimo	2,84	2,63	1,60	-0,11	0,21	0,19
Máximo	66,08	149,80	107,90	52,45	59,02	54,79
Cuartil Inferior	6,59	6,20	5,13	8,54	11,11	13,26
Cuartil Superior	21,87	22,35	23,30	25,22	32,35	30,53

	NEGATIVOS <i>H. pylori</i>					
	Protocolo I 10 Minutos	Protocolo I 20 Minutos	Protocolo I 30 Minutos	Protocolo II 10 Minutos	Protocolo II 20 Minutos	Protocolo II 30 Minutos
Media	0,32	0,11	0,21	0,33	0,45	0,62
Mediana	0,51	0,28	0,38	0,32	0,34	0,59
Desviación Estándar	0,91	0,77	0,84	0,80	0,86	0,91
Mínimo	-2,17	-2,03	-2,22	-1,97	-1,94	-1,89
Máximo	1,76	1,18	1,07	1,98	1,88	2,13
Cuartil Inferior	-0,29	-0,19	-0,01	-0,15	0,07	0,20
Cuartil Superior	0,95	0,73	0,72	0,88	1,16	1,26

GRAFICA 2. DOB de individuos positivos y negativos para *Helicobacter pylori* a los 10, 20 y 30 minutos, en los Protocolos I y II. Laboratorio Clínico Hematológico S.A, Medellín, 2006



[00042] La Tabla 3 y la Grafica 2 también muestran que para las pruebas de urea marcadas con ^{13}C - Protocolo I, la mediana $\delta^{13}\text{CO}_2$ para individuos infectados con *H. Pylori*, a los 10 minutos, fue 13.64, mientras la mediana $\delta^{13}\text{CO}_2$ para el Protocolo II fue 12.02. No hubo diferencias estadísticamente significativas para estos valores (Wilcoxon, $p = 0.121$). En contraste, a los 20 y 30 minutos, si hubo diferencias estadísticamente significativas (Wilcoxon, $p = 0.006$, y $p = 0.001$ respectivamente).

[00043] Además, la Tabla 3 y la Grafica 2 muestran que para la prueba de urea marcada con ^{13}C - Protocolo I, la

mediana $\delta^{13}\text{CO}_2$ para individuos no infectados, a los 10 minutos, fue 0.51, mientras la mediana $\delta^{13}\text{CO}_2$ para el Protocolo II fue 0,32. No hubo diferencias estadísticamente significativas para estos valores a los 10, 20 y 30 minutos (Wilcoxon, $p = 0.710$, $p = 0.440$ y $p = 0.346$ respectivamente)

[00044] *Discusión:* Los resultados sugieren que el uso de ácido cítrico, como parte de la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C , quizás no sea necesario. La sensibilidad y la especificidad del Protocolo I también sugiere que el paso nuevo independiente de dar una cantidad adecuada de agua al individuo a quien se le está haciendo la prueba es una alternativa apropiada, en vez de capsulas y instilación intra-gástrica, para evitar el contacto de la urea residual marcada con ^{13}C con posibles bacterias fijas en la cavidad oral, y que son productoras de ureasas. Los resultados para el protocolo I a los 10 minutos, también sugiere que el paso nuevo independiente de dar una cantidad adecuada de agua al individuo a quien se le está haciendo la prueba, puede proveer las condiciones óptimas para una ruptura rápida por el *H. pylori* de la urea marcada con ^{13}C en la cavidad gástrica. Los resultados de este estudio también sugieren que una dosis de 50 mg de urea marcada con ^{13}C es adecuada para una prueba con condiciones óptimas en relación a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo, como se muestra en la Tabla 2.

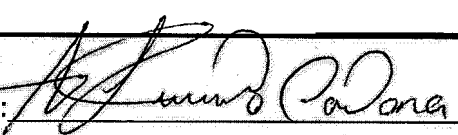
[00045] La eliminación del ácido cítrico de la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C resulta en una prueba mas tolerada, ya que la solución acuosa con urea marcada con ^{13}C es sin color, inodora, sin sabor e inocua.

[00046] En conclusión, El Protocolo I provee una prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C que es bien tolerada, fácil de hacer, de menor duración, y en donde la cantidad de urea marcada con ^{13}C es reducida. La recogida de las muestras para la prueba del Protocolo I se puede hacer remotamente y las muestras recogidas se pueden enviar por correo, ya que las muestras recogidas pueden ser almacenadas a temperatura ambiente por meses sin que se

afecte negativamente el contenido de ^{13}C en el aliento del individuo. El Protocolo I provee una prueba que puede ser usada masivamente para estudios epidemiológicos y para erradicación amplia del *H. Pylori*.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para la detección de urea producida por *Helicobacter pylori*, mediante una prueba de aliento, en donde el kit se caracteriza por:
 - a. Un recipiente que contiene entre 200 y 250 mililitros de agua;
 - b. Un recipiente con urea con carbón marcado disuelta en agua, en donde el carbón marcado es carbón-13, en donde la cantidad de carbón marcado es entre 15 y 50 miligramos, en donde la cantidad de agua en donde esta disuelto el carbón marcado es entre 15 y 50 mililitros;
 - c. Un primer frasco para recoger una primera muestra de aliento al principio de la prueba de aliento y antes de la ingestión de urea con carbón marcado, en donde el primer frasco tiene una primera tapa, en donde la primera tapa permite la penetración de un sensor en forma de aguja al frasco;
 - d. Un segundo frasco para recoger una segunda muestra de aliento al final de la prueba de aliento y después de la ingestión de los 200 a 250 ml del recipiente, en donde el segundo frasco tiene una segunda tapa, en donde la segunda tapa permite la penetración de un sensor en forma de aguja; y,
 - e. Un par de pitillos para recoger para recoger la primer muestra de aliento y la segunda muestra de aliento adentro de el primer frasco y el segundo frasco respectivamente.
2. El kit de la reivindicación 6, en donde el recipiente con agua, el recipiente con urea con carbón marcado, el primer receptáculo, el segundo receptáculo, y el par de pitillos, están contenidos dentro de un cartucho.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación	
FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES			
1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud			
2 SOLICITANTE		Nombre: GERMAN ANTONIO CAMPUZANO MAYA Dirección: Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIANO Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: E-mail: IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal Número 8.267.156	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: ALBERT FERNANDO CARDONA CARDENAS Dirección: AVENIDA 19 NO. 118-30 OF 209 BOGOTA, COLOMBIA Teléfono : 4743636 Fax: 6370381 E-mail: contact@martinezipatentes.com IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal Número 94.496.805 TP 179463	
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder) _____			
4 Número de expediente: 06-128821			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: SE HICIERON MODIFICACIONES AL TITULO Y A LAS REIVINDICACIONES DE ACUERDO LAS EXPLICACIONES QUE SE DETALLAN EN EL MEMORIAL ADJUNTO _____ _____ _____ _____			
6 Comprobante de pago No. 12-0013958 Fecha: 13 febrero 2012			
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poder, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.			
8 NOMBRE ALBERT FERNANDO CARDONA CARDENAS FIRMA:  C.C. 94.496.805 TP. 179463			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0013958	
				Bogotá D.C., Febrero 13 de 2012 - 09:27:02	
RECIBIDO DE : MARTINEZ PATENTES S.A.S.				NI 900.303.868	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156817393	13/02/2012	120.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	NO CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	120.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
			=====		
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 06-128821- -00021-0000 Fecha: 2012-02-13 09:41:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 523 RESPUESTA Folios: 44					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Febrero 13 de 2012 - 09:27:02					