



No. 06-119767- -00011-0000

Fecha: 2012-01-24 15:09:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 06-119-767

TÍTULO SOLICITADO: "FORMA DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON BACTERIAS PROBIÓTICAS."

PUBLICACIÓN: Gaceta 578 de 31 de Julio de 2007, número de publicación 212.

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH.

PRIORIDAD: DE 102004026706.5 de 28/05/2004

APODERADO: EMILIO FERRERO

TRÁMITE: REMISION DE INFORMACION

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana 06-119-767, referida a una forma de administración oral que contiene al menos una especie de microorganismos probióticos y que se caracteriza porque dicha forma de administración y/o los microorganismos probióticos están provistos de un revestimiento que contiene al menos dos éteres de celulosa, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACION

En relación con la posición del Examinador

En primer lugar, a la luz del requerimiento inicialmente realizado por el Señor Examinador, a cuyo tenor "*... esta oficina reitera que teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio inicialmente radicado ... tanto el documento D1 como el D3 afecta totalmente la novedad de la invención*", es del caso anotar que la solicitud de patente en mención, desde el momento mismo de su presentación, ha carecido y carece aún de **novedad**, debido a que todas sus características esenciales ya habían sido divulgadas en documentos disponibles en el estado del arte.

De igual manera, y en tanto lo reclamado, y **soportado por la descripción**, es una formulación sólida que combina microorganismos probióticos con otra diversidad de nutrientes que se incorporan de tal manera que no tengan contacto unos con otros, a través de una formulación de una preparación de tableta en diversos estratos, se desea resaltar que en memorial anteriormente presentado por el suscrito se había mencionado de qué manera el recubrimiento pelicular y por compresión de formulaciones sólidas tipo tableta, es una tecnología conocida que evitaba incompatibilidades entre componentes activos de la composición¹, circunstancia que permitía concluir que la aplicación de tales técnicas a la formulación reivindicada no transmitía a la misma el indispensable Nivel Inventivo.

Ahora bien, y teniendo en cuenta la reivindicación 1 modificada, la cual reclama un medicamento probiótico caracterizado porque los microorganismos probióticos están provistos de un revestimiento que contiene dos éteres de celulosa, los cuales contienen a su vez grupos hidroxialquilos, preferiblemente grupos hidroxipropilos y/o dihidroxipropilos y, en el caso óptimo, grupos hidroxipropilos en forma de sustituyentes de éter, de forma respetuosa procedo a plantear los argumentos por los cuales se considera que ésta solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.

¹ José Luis Vila Jato. María José García Sánchez y Dolores Santos Buelga. TECNOLOGIA FARMACÉUTICA. Vol. II, Parte I, Capítulo 2, Página 146.

Nótese cómo, en efecto, en el Tercer Examen de Patentabilidad, el Examinador frente a D1 (WO 99/20745) observa: *“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer gránulos recubiertos que contienen microorganismos probióticos que comprenden bacterias lácticas como Lactobacillus acidophilus (reivindicaciones 1 y 2); dichos gránulos se encuentran recubiertos por un material hidrosoluble que comprende uno o mas componentes seleccionados de éteres de celulosa con grupos hidroxialquilos como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa (reivindicación 1 y 2)... Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1. Las reivindicaciones dependientes 2-6 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.”*

Como ya se había mencionado en oficios anteriores, D1 (WO 99/20745) proporciona la información necesaria para obtener las formulaciones reclamadas en la solicitud Colombiana en trámite, en especial las características relacionadas con:

- Recubrimiento entérico,
- Contenido de bacterias probióticas,
- Componentes de dicho recubrimiento,
- Identidad y grupos de bacterias probióticas con otros nutrientes
- Rangos de cantidad de microorganismos, presentes en la formulación

En consecuencia, se está demostrando una vez mas la ausencia de **novedad** de la solicitud en trámite.

Ahora bien, frente a la problemática planteada por el solicitante, se tiene que en la Descripción Detallada de la solicitud se afirma que *“... dicha forma de administración oral debería presentar una buena estabilidad en el almacén, y poder fabricarse de forma sencilla y económica.”*, y que D1 ya había resuelto la misma, como se ve a continuación: *los inventores de la presente invención han estudiado de forma intensiva acerca de la técnica de cubiertas entéricas la cual da algunos resultados útiles en vista de la estabilidad de bacterias de ácido láctico... Teniendo en cuenta lo anterior, las dos formulaciones presentan la capacidad de*

aumentar la estabilidad de las bacterias ácido lácticas. En consecuencia la solicitud colombiana en trámite también carece de Altura inventiva.

De conformidad con lo expuesto, se hace necesario resaltar que las características mediante las cuales la solicitud de patente colombiana logra la estabilidad de las bacterias, son:

- microorganismos probióticos
- un revestimiento que contiene materiales

Y las divulgadas por D1 (WO 99/20745) son:

- Bacterias ácido lácticas en un gránulo entérico
- Gránulo cubierto preparado por recubrimiento de material miscible en agua^{2,3} y más específicamente si se desea, el producto con una primera cubierta en la que se utilizan derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa con el fin de procurar la estabilidad de las bacterias⁴.

² WHAT IS CLAIMED IS:

1. An enteric coated granule prepared by coating lactic acid bacteria- containing seed with a water-miscible coating material.

2. The coated granule according to claim 1, wherein lactic acid bacteria is one or more selected from the group consisting of the strains belonging to Streptococcus genus, Lactococcus genus, Leuconostoc genus, Pediococcus genus, Enterococcus genus, Lactobacillus genus and Bifidobacterium genus

... The coated granule according to claim 1, wherein the water-miscible coating material is one or more selected from the group consisting of sodium alginate, alginic acid, polymethylmethacrylate, wheat protein, soybean protein, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxy- propylme hylcellulose, polyvinylacetate phthalate, guar gum, locust bean gum, xanthan gum, gellan gum and arabic gum.

³ The present inventors have intensively studied about enteric coating technique which gives some usable merits in view of the stability of lactic acid bacteria and in the economical view. As a result, we have found that when lactic acid bacteria are first coated with a specific water-miscible coating material and then, if desired, second coated with a conventional controlled-release coating material, the destruction of lactic acid bacteria during the procedure for preparing the coated granule can be greatly reduced and, furthermore, the coated granule capable of delivering lactic acid bacteria contained therein to the target organ in which lactic acid bacteria actually display their function, i.e. intestine, by safely protecting lactic acid bacteria from the attack of gastric juice can be produced. Thus, we have completed the present invention. In the present invention, since the coated granule contains active lactic acid bacteria in a high ratio and is very sensitive to acidity, the bacteria contained therein can survive under human gastric circumstance and the granule then can be disintegrated rapidly in the intestine.

⁴ TECHNICAL FIELD

De acuerdo con lo anterior, la solicitud colombiana en trámite carece de Novedad y de Nivel inventivo. En primer lugar, en lo referido al tipo de bacterias reclamadas, se observa que la solicitud de patente colombiana usa *Lactobacillus* spp, *bifidobacterium* spp, *streptococcus thermophilus*, y *lactococos*, las cuales ya habían sido divulgadas por D1 para la elaboración de este tipo de formulaciones⁵, como por ejemplo la cepa de bacterias de ácido láctico y *Bifidobacterium* genus entre otras.

Se puede concluir, entonces, que D1 afecta la novedad de la presente solicitud dado que lo divulgado por D1 referente a la obtención de una forma de administración oral en forma de gránulos recubiertos que contienen microorganismos probióticos del genero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y *Lactococcus*, en la que se utilizan derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa para el recubrimiento, preferiblemente en una solución acuosa, tiene un alto grado de similitud con las composiciones reclamadas por la presente solicitud colombiana en trámite por lo tanto D1 afecta la novedad de sus reivindicaciones 1, 2-6.

Ahora bien, en cuanto a D3 (WO 01/97821) el Examinador dice: "*Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D3, el cual da a conocer cápsulas farmacéuticas o suplementos nutricionales... que contienen bacterias lácticas probióticas como lactobacillus acidophilus en cantidades entre 10⁸ y 10¹² UFC ... dichas cápsulas se encuentran recubiertas por dos capas de compuestos hidrofílicos de tipo celulosa como HPMC ... la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3... reivindicaciones 2 – 8 no mencionan alguna característica*

The present invention relates to an enteric coated microgranule for optimally stabilizing lactic acid bacteria. In the present specification, the term "lactic acid bacteria" means the bacteria beneficial to health, which are present in human intestine and help to keep the peristalsis of intestine active.

http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_1999_020745_A1&language=en&q uery=%28WO_99_20745%20in%20publication_number%29&stemming=true&returnTo=patentnumber.html%3 Fquery%3D%26stemming%3Dtrue%26patentNumber%3DWO%2B99%252F20745%26collections%3DUS_B %2CEP_B%2CAU_B%2CUS_A%2CWO_A%2CAU_A%26language%3Den#tab_1

⁵ In the present invention, one or more strains beneficial to human being, which are selected from the group consisting of *Streptococcus* genus, *Lactococcus* genus, *Leuconostoc* genus, *Pediococcus* genus, *Enterococcus* genus, *Lactobacillus* genus and *Bifido bacterium* genus can be used as the lactic acid bacteria strain.

que haga nueva a la composición de la reivindicación, por lo cual se considera que no son nuevas.”

Debe insistirse aquí en que D3 (WO 01/97821) revela un método de tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva de probióticos o de una composición sólida como tabletas o cápsulas que contiene probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei* y/o *Mycobacterium vaccae*, en cantidades entre 10^8 y 10^{12} UFC; más adelante también señala que puede comprender además uno o más agentes activos farmacéuticamente activos.

Consecuentemente, la parte descriptiva de D3, divulga que las bacterias probióticas empleadas pueden ser *lactobacillus spp.*, y *bifidobacterium spp.*, las cuales pueden ser empleadas mediante formas farmacéuticas como cápsulas, tal y como se han reclamado en la solicitud colombiana^{6, 7}.

Se concluye que se ha demostrado la carencia de novedad y de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, dado que D3 ya divulgaba el uso de los microorganismos probióticos del tipo *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, en rangos de cantidad y en formulaciones sólidas tipo tableta de la misma manera que se reclama la materia del solicitante en sus reivindicaciones 1, 2- 6.

⁶ It is preferred that the probiotic is a bacterium, for example one which can be selected from, but not limited to, lactic acid bacteria, Mycobacterium species or Bifidobacterium species. Even more preferred is the use of *Lactobacillus acidophilus* (L. acidophilus), *Lactobacillus fermentum* (L. fermentum) or *Mycobacterium vaccae* (M. vaccae), or parts thereof which are capable of inducing the Th1 cellular response. Specially preferred is L. acidophilus. L. acidophilus, L. fermentum or M. vaccae may be used live or as an inactivated preparation, as long as they are capable of inducing the Th1 response. For preference L. acidophilus and L. fermentum is used as a live preparation. It is considered that other bacteria would also be suitable as probiotics as herein defined (whether they have probiotic effect or not), for example the well known adjuvating bacteria such as for example L. casei, L. plantarum, L. rhamnosus, Bifidobacterium breve and the like.

⁷ Administration of the probiotic preparations, such as those described herein, prior to, during and/or after exercise or training may restore their immune status, particularly that of the mucosal surfaces of the respiratory tract, thus combating or preventing infection. Preferably, the probiotic or probiotic-containing composition is in tablet or capsule form. However, it will be clear to those skilled in the art that the probiotic composition may be in a liquid or other forms of solid preparations and may also be present in a food source such as a yoghurt or other dairy product, or similar non-dairy products based for example on soy.. The treatment may involve administration of a probiotic, or of a probiotic-containing composition, to a site which is distal to the mucosal surface having the disorder. For example the probiotic, or the probiotic-containing composition, ... or of a probiotic-containing composition, to a subject in need thereof.

Frente al documento D4 (WO 02/091833), el examinador dice: *"Las características esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D4, el cual da a conocer preparaciones nutricionales probióticas que comprenden un núcleo que contienen bacterias de la flora como Lactobacillus acidophilus (reivindicación 1), dichos gránulos se encuentran recubiertos por una capa que contienen uno o más de derivados ó análogos de celulosa con grupos hidroxipropilos como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa... lo anterior, la reivindicación 1 carece de novedad según lo divulgado en el documento D4. Las reivindicaciones 2 -8 no mencionan alguna características que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas".*

En adición a los argumentos esgrimidos por el Examinador, deseo insistir en que D4 (WO 02/091833), muestra una composición para tratar enfermedades gastrointestinales que contiene un prebiótico, un probiótico microencapsulado o con una cubierta entérica; sugiere además materiales para hacer la cubierta como gelatina ^{8,9}; y señala que las composiciones farmacéuticas pueden contener MEZCLAS de probióticos (seleccionados de Bifido bacterias o Lactobacillos)¹⁰ y prebióticos, así como también de otras bacterias, y absorbentes de agua como psillium, goma guar, y goma de locus bean, que logran mejorar el comportamiento metabólico de algunas bacterias como Bifido bacterias spp., y lactobacillus spp¹¹.

⁸ The invention relates to pharmaceutical compositions and methods of using these compositions to treat renal, hepatic and gastrointestinal diseases by eliminating toxins and other metabolic waste products and reducing or retarding undesirable bacterial over growth. In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises a prebiotic, a probiotic, an ammoniaphilic bacteria, and sorbents, all of which are microencapsulated and/or enteric coated. Alternatively, the probiotic, prebiotic and ammoniaphilic bacteria are administered together in a microencapsulated gelatin capsule, while the sorbents, if needed, are administered separately in a microencapsulated and/or enteric coated formulation. These pharmaceutical compositions are useful in treating renal and hepatic diseases and bacterial overgrowth in the gastrointestinal tract.(...)

⁹ Alternatively, pharmaceutical compositions comprising a probiotic, prebiotic and ammoniaphilic microorganism can be used prophylactically in patients with acute or chronic symptoms of uremia due progression of the disease and the water sorbent, a mixture of adsorbents and/or an inorganic phosphate adsorbent may be administered separately only when necessary to control for diarrhea and other gastrointestinal disorders . Pharmaceutical compositions of the present invention are preferably enteric coated or microencapsulated for delivery to the ileal or colonic regions of the bowel of a patient in need thereof .(...)

¹⁰ What is claimed is: 1. A pharmaceutical composition comprising a probiotic, a prebiotic, and an ammoniaphilic urea degrading microorganism with high alkaline pH stability and high urease activity, said composition being microencapsulated or enteric coated .

6.. The pharmaceutical composition of claim 1 where the probiotic is selected from a Bifidium or Lactobacillus species .

¹¹ (...)

Finalmente, reclama en sus reivindicaciones 1 y 6, las composiciones mencionadas arriba con ESTABILIDAD pH dependiente, cuya composición es microencapsulada y cubierta de manera entérica.

Se concluye que D4 (WO 02/091833) revela claramente la existencia previa de formulaciones de microorganismos probióticos en forma de comprimidos con recubrimiento entérico, los cuales pueden estar en combinación con otros aditivos nutricionales (prebióticos) tales como fibras, lo cual afecta de manera irreparable la **novedad** de la presente solicitud.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El examinador dice a favor de D1: *"... el objetivo de hacer un recubrimiento de los microorganismos probióticos es la de lograr una liberación reproducible en el intestino humano a fin de garantizar la actividad de estos microorganismos. Así mismo, presenta una buena estabilidad en el almacén, y poder fabricarse de forma sencilla y económica... no es válida la afirmación "La composición de recubrimiento evita la presencia de residuos de disolventes orgánicos" puesto que este no es el objeto de invención, además, el hecho que no se presentan residuos de disolventes orgánicos ... se debe a las características fisicoquímicas de los componentes que conforman el recubrimiento, los cuales son hidrofílicos y no requieren ese tipo de solventes para su formulación."*

En cuanto a lo anterior, se reitera que en la Descripción Detallada de la solicitud colombiana de patente se dice: *"Asimismo, dicha forma de administración oral debería presentar una buena estabilidad en el almacén, y poder fabricarse de forma sencilla y económica."*, es decir, que el problema planteado se refiere a la estabilidad y no al evitar que el disolvente permaneciera en la superficie de los gránulos. Se concluye que la cubierta de recubrimiento de la composición de la

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a mixture of probiotics, prebiotics, and ammoniaphilic bacteria with high urease activity, and/or sorbenturease activity, and adsorbents such as locust bean gum with a specific adsorption affinity for creatinine and urea, activated charcoal with a specific adsorption affinity for creatinine, guanidines, phenol, indican and middle molecular weight undefined components, and water absorbents such as psillium fiber, guar gum and locust bean gum. It is preferred that the bacterial source for the probiotic be capable of metabolizing urea and ammonia, preferably to amino acids which can be used by the bacteria or the patient. Exemplary bacterial species with these capabilities are Bifidum bacteria species and Lactobacillus species.

Solicitud colombiana en trámite, **NO** tenía como objetivo evitar la presencia de disolventes y por lo tanto el argumento dado por el Solicitante no es aceptable.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.