

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

Señor
BioGaia AB

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO PARA LA SELECCIÓN DE UNA CEPA BACTERIANA ÁCIDO LÁCTICA PRODUCTORA DE HISTAMINA”.**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/SE2016/050253

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de marzo de 2016.

PRIORIDAD: US 62/138,491 26 de marzo de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0009182, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 8 del radicado N° NC2017/0009182 del 12 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de seleccionar cepas bacterianas ácido lácticas productoras de histamina para el tratamiento o profilaxis de condiciones inflamatorias.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de selección de una cepa bacteriana ácido láctica; en donde dicho método comprende los pasos de: búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo; búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia y/o expresión del gen dagK; selección de una cepa bacteriana ácido láctica que posea un operón de histidina activo y/o sea capaz de producir histamina y diacilglicerol quinasa (DagK).

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 8 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, ya que a pesar de que se encabeza como: *“un método de selección de una cepa bacteriana”*, no menciona pasos esenciales o condiciones en las que debería realizarse dicha selección, en su lugar incluye la expresión: *“la cepa bacteriana (...)es administrada a un mamífero para la profilaxis, inhibición, tratamiento o reducción del riesgo de recaída de un cáncer asociado con histamina”*, la cual es un paso característico de un método de tratamiento terapéutico, que se considera materia exceptuada de patentabilidad.

4. De la solicitud de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0009182 el 22 de noviembre de 2017, solicitó la modificación del título a: “CEPAS BACTERIANAS PRODUCTORAS DE HISTAMINA PARA TRATAMIENTO DEL CÁNCER”, la cual no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, teniendo en cuenta que el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de febrero de 2019, corresponde a un método para la selección de una cepa bacteriana productora de histamina. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “MÉTODO PARA LA SELECCIÓN DE UNA CEPA BACTERIANA ÁCIDO LÁCTICA PRODUCTORA DE HISTAMINA”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa, ya que se refiere a un método para la selección de una cepa bacteriana, cuyos dos primeros pasos esenciales son iguales ya que se refieren a la *“búsqueda de una bacteria ácido láctica”*; así mismo, ninguno de los tres pasos, describe las condiciones en que debiera llevarse a cabo el método toda vez que, el paso de selección, no menciona que se deben cultivar las cepas bacterianas y luego analizar la presencia y/o expresión del gen DagK mediante la técnica de PCR empleando los cebadores específicos de SEQ ID NO: 21 y 22; en lugar de las señaladas condiciones, se incluye la expresión: *“que posea un operón (...) y/o sea capaz de producir (...)”* que se considera un resultado a alcanzar que no define el método puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales, es decir, etapas y condiciones del método, asimismo, se le sugiere al solicitante re-estructurar el método reivindicado incluyendo las condiciones específicas que permitan su reproducción.
- La reivindicación 4 presenta errores de dependencia, toda vez que se presenta como dependiente de la reivindicación 1, pero comprende características esenciales diferentes a las allí incluidas, ya que el proceso de selección de la reivindicación 1 se lleva cabo mediante la detección del gen *dagK*, en tanto que, el método de la reivindicación 4 comprende la búsqueda de los genes *hdcP*, *dhcaA* y/o *hdcB*. Por lo anterior, corresponde a una reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante corregir la dependencia de las reivindicaciones.
- La reivindicación 4 no es concisa, ya que se refiere a un método para la selección de una cepa bacteriana, que no señala las condiciones del PCR que permite la selección de las cepas, el cual comprende los cebadores específicos de SEQ ID NO: 23 y 24. Se sugiere al solicitante re-estructurar el método reivindicado incluyendo las condiciones específicas que permitan su reproducción.

5. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un método de selección de una cepa bacteriana ácido láctica que posea un operón de histidina activo y/o sea capaz de producir histamina y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US20130022586 que enseña un método para seleccionar bacterias probióticas ácido láctico productoras de histamina (Pág. 1, Resumen).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Método para la selección de una cepa bacteriana ácido láctica que comprende la búsqueda de una bacteria ácido láctica que tiene un operón de histidina activo, la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia o expresión del gen *dagK* y la selección de la cepa, en donde la búsqueda comprende el cultivo de la cepa, la extracción del ADN genómico, la amplificación por PCR del gen *dagK* con los cebadores SEQ ID NO: 21 y 22 y la secuenciación del producto o en donde la búsqueda comprende el cultivo de la cepa, la obtención de un sobrenadante libre de células y la detección de la presencia de *DagK* mediante cromatografía líquida con espectrómetro de masas (Reivindicaciones 1 a 3, 6 y 7).

Grupo inventivo 2: Método para la selección de una cepa bacteriana ácido láctica que comprende la búsqueda de una bacteria ácido láctica y la selección de la cepa, en donde la búsqueda comprende el cultivo de la cepa, la extracción del ADN genómico, la amplificación por PCR de los genes *hdcP*, *hdcA* y/o *hdcB* con los cebadores SEQ ID NO: 23 y 24 y la secuenciación del producto (Reivindicaciones 4, 5 y 7).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de marzo de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20130022586	“Production and use of bacterial histamine”	24 de enero de 2013
D2	Santos F., Tesis Ph.D. Wageningen University	“Vitamin B12 synthesis in <i>Lactobacillus reuteri</i> ”	15 de septiembre de 2008

El documento D1¹ divulga un método para seleccionar bacterias probióticas ácido lácticas productoras de histamina y los usos de dichas cepas para generar efectos benéficos en mamíferos (Pág. 1, Resumen).

El documento D2², divulga el gen RLRE00833 Diacilglicerol quinasa (DagK) de *L. reuteri* (Pág.119).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un método de selección de una cepa bacteriana ácido láctica; en donde dicho método comprende los pasos de: (...)*” (Radicado N° NC2017/0009182 del 12 de febrero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método de selección de una cepa bacteriana ácido láctica; en donde dicho método comprende los pasos de:	Un método de selección de una bacteria ácido láctica que comprende (Pág. 11, Reiv. 1):	No se menciona
búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia de un operón de histidina activo	Búsqueda de la bacteria con presencia de un operón de histidina activo y (Pág. 11, Reiv. 1)	No se menciona
búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia y/o expresión del gen <i>dagK</i> ;	No se menciona	Gen RLRE00833 Diacilglicerol quinasa (DagK) (Pág.119)
selección de una cepa bacteriana ácido láctica que posea un operón de histidina activo	Selección de la bacteria ácido láctica que tenga un operón de histidina activo capaz de producir histamina(Pág. 11, Reiv. 1)	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para seleccionar una cepa bacteriana para la producción de histamina en un mamífero que comprende buscar bacterias que contengan un operón de histidina activo y seleccionar las bacterias ácido lácticas que tengan dicho operón (Pág. 11, Rev. 1) y que sean capaces de producir histamina, en donde la bacteria es un *Lactobacillus reuteri* 6475 (Pág. 11, Reiv. 17).

1 <https://patents.google.com/patent/US20130022586A1/en?q=US2013022586>

2 Vitamin B12 Synthesis in *Lactobacillus reuteri* Filipe Santos Ph.D. thesis Wageningen University, Wageningen, The Netherlands (2008) 274 pages, ISBN 978 90 8504 990 6. (Electronic version) ISBN 978 90 8504 990 6 Recuperado desde:
https://www.researchgate.net/profile/Filipe_Branco_dos_Santos/publication/230910570_Vitamin_B12_synthesis_in_Lactobacillus_reuteri/links/09e415060586ccdd65000000.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en que el paso de la búsqueda de la bacteria comprende la detección de la expresión de una enzima diacilglicerol quinasa (DagK).

No se evidencia un efecto técnico asociado a la búsqueda de la expresión de la enzima DagK, ya que, los pasos del método no mencionan las condiciones y técnicas específicas que permiten la detección de la enzima.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para obtener un método de selección alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga el gen RLRE00833 que codifica la enzima Diacilglicerol quinasa (DagK) en *Lactobacillus reuterii* (Pág.119).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia emplearía el gen *dagK* señalado en el documento D2, en el método para la búsqueda y selección de cepas divulgado en el documento D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona como el método específico para la identificación y detección de cepas bacterianas productoras de histamina, comprende el análisis por PCR en tiempo real para detectar la expresión de genes relacionados con la producción de histidina (Pág. 9, Párr. [0113]), y menciona que, las proteínas producidas por estos genes son relevantes para el fenotipo antiinflamatorio de la cepa 6475 (Pág.9, Párr. [0116]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3, 6 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20130022586	1 a 3, 6 y 7	Nivel inventivo
D2	Santos F., Tesis Ph.D. Wageningen University	1 a 3, 6 y 7	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art. 30

El solicitante argumenta que *“A partir de las reivindicaciones enmendadas resulta evidente para una persona versada en la materia que el método para la selección de cepas bacterianas ácido lácticas es descrito en detalle por sus etapas fundamentales. El Solicitante desea recalcar que las etapas fundamentales descritas en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentran debidamente sustentadas en la descripción de la invención.”*

Se aclara que si bien, se evidencia sustento para un método de selección de una cepa bacteriana, el actual capítulo reivindicatorio presenta objeciones por concisión, toda vez que, el método definido en la reivindicación independiente, no incluye los pasos y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

condiciones necesarias para su desarrollo, las cuales se consideran esenciales y no deben ser incorporadas en las reivindicaciones dependientes.

En este punto es importante mencionar que, se evidencian también errores de dependencia entre las reivindicaciones, ya que se reclaman dos métodos que no se encuentran vinculados por un único concepto inventivo, ya que el concepto común que los unifica ha sido anticipado en el estado de la técnica, por lo que, se invita al solicitante a re-estructurar el capítulo reivindicatorio para cumplir con los requerimientos del art. 25.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que *“el nuevo pliego reivindicatorio enseña las condiciones y técnicas específicas que permiten la detección de DagK. Mientras que las nuevas reivindicaciones 2 y 3 enseñan las etapas necesarias para la búsqueda de una bacteria ácido láctica con presencia del gen dagK, la reivindicación 6 divulga los pasos requeridos para la búsqueda de una bacteria ácido láctica que exprese la proteína DagK. Así las cosas, el método de la presente invención se diferencia del documento D1 en que menciona las condiciones técnicas para la detección de una cepa ácido láctica productora de histamina y diacilglicerol quinasa (DagK), característica que resulta novedosa e inventiva pues permite la supresión de los efectos pro-inflamatorios de la histamina y el incremento de los síntomas anti-inflamatorios.”*

Se aclara que el actual capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante cumple con el art. 16, y por lo tanto es nuevo, sin embargo, la forma general en la que se presenta la reivindicación 1, impide establecer un efecto técnico asociado a la diferencia que es precisamente permitir la detección del gen *dagK* y del fenotipo productor de histamina, toda vez que, no se mencionan ni las técnicas, ni las condiciones necesarias para llegar a dicho resultado, en tanto que, como se demostró en el presente oficio, en el estado de la técnica existen anterioridades como el documento D1 que divulgan un método alternativo para la selección de cepas que presentan un fenotipo productor de histamina, dicho método del documento D1 comprende el análisis por PCR en tiempo real para detectar la expresión de los genes para el transportador antiporte de histamina decarboxilasa piruvato tipo A y B (*HdcA* y *HdcB*) (Pág. 9, Párr. [0113]), y menciona que las proteínas producidas por estos genes son relevantes para la asignación de un fenotipo antiinflamatorio a una cepa (Pág.9, Párr. [0116]), así mismo el documento D2 ya se refiere a una cepa de *L. reuteri* que comprende el gen *dagK*, por lo que de acuerdo con lo expuesto anteriormente el método divulgado en la reivindicación 1 carece de nivel inventivo, toda vez que, para la persona del campo técnico interesada en establecer el fenotipo productor de histamina, hubiera sido previsible desarrollar un método de selección de cepas bacterianas con genes alternativos como lo es el gen *dagK*, ya que este codifica una proteína implicada en la biosíntesis de histamina.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral

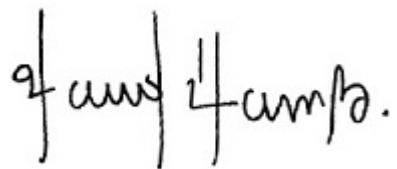
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0009182		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/SE2016/050253		24 de marzo de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 26 de marzo de 2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante									
BioGaia AB									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	8	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		4 y 5, 7 parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-3, 6 y 7					
Palabras clave utilizadas				LACTOBACILLUS AND CEPAS, PRODUCCIÓN HISTAMINA AND DAG OR DAGK DIACILGLICEROL QUINASA AND METODO SELECCION BACTERIA ACIDO LACTICA					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61P 35/00, A61P 29/00, A61K 35/747, A61K 35/744				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISA EPO	US2013022586	24/01/2013	1-3, 6 y 7	(Pág. 11, Reiv. 1), (Pág. 11, Reiv. 17), (Pág. 11, Rev. 5) (Pág. 9, Párr. [0113]), (Pág.9, Párr. [0116]).			X		
	WO2006110088	19/10/2006	-	-			A		
	WO2011095526	11/08/2011	-	-					
	Liu Y, et al., 2013	01/03/2013							
	Yang X. D., et al., 2011	01/01/2011							
	Iyer C., et al, 2008	01/07/2008	-	-					
	Kahouli I, et al, 2014	01/07/2014							
	Fang Z., et al., 2011	24/05/2011							
	Kubota T, et al, 2002	01/01/2002	-	-					
		Santos F., 2008	15/09/2008	1-3, 6 y 7	(Pág.119).			Y	
STN	Ganesh B. P., et al, 2018	03/2018					A		
	Ganesh B. P., et al, 2016	01/04/2016	-	-					
	Ganesh B. P., et al, 2017	01/04/2017							
NCBI	GenBank CP029615.1	10/09/2018		Genoma completo <i>Lactobacillus reuteri</i> strain SKKU-OGDONS-01			A		
	GenBank CP035790	17/02/2019		Genoma completo <i>Lactobacillus reuteri</i> strain ATG-F4 chromosome					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

	<i>Lactobacillus reuteri</i> strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF-κB signaling in the intestine Liu Y, Fatheree N Y, Mangalat N, Rhoads J M American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 20120301 American Physiological Society, US Vol: 302, Nr: 6, Page(s): G608 - G617
	Probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-κB and MAPK signaling Chandra Iyer, Astrid Kusters, Gautam Sethi, Ajaikumar B Kunnumakkara, Bharat B Aggarwal, James Versalovic CELLULAR MICROBIOLOGY, 20080701 BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB Vol: 10, Nr: 7, Page(s): 1442 - 1452
	Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b+Ly6G+ immature myeloid cells Xiang Dong Yang, Walden Ai, Samuel Asfaha, Govind Bhagat, Richard A Friedman, Guangchun Jin, Heuijoon Park, Benjamin Shykind, Thomas G Diacovo, Andras Falus, Timothy C Wang Nature Medicine, 20110101 Nature Pub. Co, New York Vol: 17, Nr: 1, Page(s): 87 - 95
	Screening of <i>Lactobacillus reuteri</i> strains for their short chain fatty acids production, stability and potential in colorectal cancer: In-vitro analys Kahouli I, Meenakshi M, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Marinescu D, Rodes L Sonia, Aloui-Jamali M M, Prakash S European Journal of Cancer, 20140701 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL Vol: 50, Nr: Suppl.5, Page(s): S212
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Attenuated expression of HRH4 in colorectal carcinomas: a potential influence on tumor growth and progression Zhengyu Fang, Wantong Yao, Yi Xiong, Jiana Li, Li Liu, Lei Shi, Wei Zhang, Chao Zhang, Liping Nie, Jun Wan BMC CANCER, 20110524 BIOMED CENTRAL, LONDON, GB Vol: 11, Nr: 1, Page(s): 195
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Cimetidine modulates the antigen presenting capacity of dendritic cells from colorectal cancer patients Kubota T, Fujiwara H, Ueda Y, Itoh T, Yamashita T, Yoshimura T, Okugawa K, Yamamoto Y, Yano Y, Yamagishi H British Journal of Cancer, 20020101 URL:http://www.nature.com/bjc/journal/v86/n8/pdf/6600233a.pdf
	Mucosal Immunol. 2018 March; 11(2): 380–393. doi:10.1038/mi.2017.58. Diacylglycerol kinase synthesized by commensal <i>Lactobacillus reuteri</i> diminishes Protein Kinase C phosphorylation and histamine-mediated signaling in the mammalian intestinal epithelium Bhanu Priya Ganesh, Anne Hall, Sriram Ayyaswamy, James Willard Nelson, Robert Fultz, Angela Major, Anthony Haag, Ph.D., Magdalena Esparza, Monica Lugo, MS, Susan Venable, Mark Whary, DVM, Ph.D, James G. Fox, DVM, Ph.D., and James Versalovic, MD.
	hdcA+ <i>L. reuteri</i> 6475 inhibits H1R downstream signaling via dagK and causes immunosuppression of intestinal epithelium in gnotobiotic mice Bhanu Priya Ganesh, Anne Hall, Robert Fultz, Melinda Engevik, Mark Whary, James Fox, and James Versalovic The FASEB Journal 2016 30:1_supplement, 1018.1-1018.1
	Crosstalk between <i>Lactobacillus reuteri</i> and mammalian intestinal epithelium Bhanu Priya Gsnesh, Anne Hall, Sriram Ayyaswamy, Robert Fultz, and James Versalovic The FASEB Journal 2017 31:1_supplement, 652.14-652.14
	Vitamin B12 Synthesis in <i>Lactobacillus reuteri</i> Filipe Santos Ph.D. thesis Wageningen University, Wageningen, The Netherlands (2008) 274 pages, ISBN 978 90 8504 990 6. (Electronic version) ISBN 978 90 8504 990 6 Recuperado desde: https://www.researchgate.net/profile/Filipe_Branco_dos_Santos/publication/230910570_Vitamin_B12_synthesis_in_Lactobacillus_reuteri/link/s09e415060586ccdd65000000.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3297 de 28 de mayo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0009182

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 16//05/2019	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	