

Señor Jefe

Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Expediente : **NC2018/0010954**

Referencia : Solicitud de la PCT patente de invención denominada:

**COMPOSICIÓN A BASE DE BACTERIAS DE LA ESPECIE
LACTOBACILLUS PARACASEI**

Solicitante : **SOFAR S.P.A.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

Yo, CAROLINA VERA MATIZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, oportunamente doy respuesta al requerimiento de Oficio No. 1422, notificado el día 08 de febrero de 2021 por su Despacho.

1. PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD DE MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD EN CURSO

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio modificado el 25 de noviembre de 2020, estaba compuesto por 4 reivindicaciones, se solicita amablemente al Examinador considerar el presente capítulo reivindicatorio modificado que está compuesto por 4 reivindicaciones para su estudio en el trámite, las cuales no aumentan el alcance de la solicitud.

Las correcciones a las reivindicaciones están completamente sustentadas por la Solicitud original y, en consecuencia, no se extienden más allá de la misma, como se puede observar en el siguiente cuadro:

Oficina Principal/Main Office
Calle 70 A No. 11 - 43, Bogotá D.C. Colombia.
Tel: (+571) 3176650 / 3127928 Fax: (+571)
3176650 / 3127928

Web: www.veraabogados.com

E-mail: vera@veraabogados.com

Miembros de/Members of: PRAGMA, EEIG. International network of law firms

Quito, Ecuador
Avda. 6 de diciembre y La niña
Edificio Multicentro Of: 603
Tel: (+593) 2-2555208 Fax: (593) 2-2904130

Reivindicaciones	Modificación
Independiente 1 modificada	Ahora la reivindicación 1 indica: Una composición farmacéutica que comprende a. L.casei DG® (Lactobacillus paracasei CNCM 1-1572) ... b. Agentes antiaglomerantes: SiO₂ y estearato de magnesio (característica b) c. Agentes de revestimiento: gelatina de calidad alimentaria (característica c) Además, se ha corregido el término “estereatato de magnesio”, y ahora se lee estearato de magnesio.

La reivindicación 1 modificada, cuenta con soporte en la página 9 línea 3-5 de la descripción original de la presente solicitud, de modo que tanto el SiO₂ como el estearato de magnesio están presentes en la composición como **característica b**, **así como** una gelatina de grado alimentario (sin el agente colorante E171) está presente en la composición como **característica c**, como se presentó anteriormente.

La no inclusión de la característica “agente colorante E171” en la reivindicación 1 modificada, corresponde a que un agente colorante es claramente una característica no técnica de la invención propuesta en la reivindicación 1 ya que no contribuye a la solución del problema técnico proporcionando.

2. DE LA SOLICITUD DE LA PATENTE

Sobre la objeción a las reivindicaciones

Según el Examinador:

“La reivindicación 1 no es clara porque reclama la sal “estereatato de magnesio” la cual se encuentra mal escrita. Se recomienda corregir el nombre de la sal por “estearato de magnesio”.

Con el ánimo de superar esta objeción, se ha corregido el término “**estereatato de magnesio**”, y ahora se lee **estearato de magnesio**.

Sobre la determinación del estado de la técnica

En opinión del examinador, la reivindicación 1 es novedosa a la vista del **documento D1** titulado "*Efficacy Evaluation of a Commercial Preparation Containing Lactobacillus Casei DG on the Reduction of the Painful Symptoms Related to the Irritable Bowel Syndrome (IBS). A Pilot Clinical Study*" debido a la presencia de las características b y c mencionadas anteriormente.

El inventor de la presente invención se encuentra de acuerdo en que la reivindicación 1 es novedosa a la vista del documento D1, en parte debido a la presencia de las características b y c, además, observamos que el documento D1 no muestra los **efectos técnicos** de un tratamiento eficaz del SII (véase más adelante).

La reivindicación 1 es claramente novedosa a la vista del documento D2 titulado "*Controlled release pharmaceutical compositions for prolonged effect*" por las siguientes razones:

El documento D2 divulga una composición farmacéutica estratificada adecuada para su uso oral en el tratamiento de enfermedades en las que la absorción tiene lugar en gran parte del tracto gastrointestinal. (véase el resumen).

Abstract

Layered pharmaceutical composition suitable for oral use in the treatment of diseases where absorption takes place over a large part of the gastrointestinal tract. The composition comprising A) a solid inner layer comprising i) an active substance, and ii) one or more disintegrants/exploding agents, one of more effervescent agents or a mixture thereof. the solid inner layer being sandwiched between two outer layers B1) and B2), each outer layer comprising iii) a substantially water soluble and/or crystalline polymer or a mixture of substantially water soluble and/or crystalline polymers, the polymer being a polyglycol in the form of one of a) a homopolymer having a MW of at least about 100,000 daltons, and b) a copolymer having a MW of at least about 2,000 daltons, or a mixture thereof, and iv) an active substance, which is the same as in said solid inner layer A), and layer A being different from layer B, the layered composition being coated with a coating C) that has at least one opening exposing at least one surface of said outer layer, the coating being substantially insoluble in and impermeable to fluids and comprising a polymer, and the composition having a cylindrical form optionally with one or more tapered ends, wherein the ratio between the surface area of one end surface of the cylinder and the length of the cylinder is in a range of from 0.02 to 45 mm.

Adicionalmente, D2 divulga que dicha composición farmacéutica puede ser utilizada como suministro de gran cantidad de principios activos, entre otros de lactobacterias seleccionadas de una lista de **docenas** de posibles alternativas sin especificar siquiera el *Lactobacillus paracasei* de la invención y mucho menos la cepa *Lactobacillus paracasei* CNM 1-1572.

Por otro lado, el documento D2 divulga excipientes adecuados para comprimidos o cápsulas como diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes efervescentes, enumerando **cientos** de alternativas igualmente aceptables (segunda y tercera listas), dentro de los cuales si bien se revela el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio estos no se encuentran en una composición específica con gelatina como recubrimiento como en la presente invención, veamos:

*Suitable excipients include conventional tablet or capsule excipients. These excipients may be, for example, diluents such as dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose or sucrose or other disaccharides, cellulose, cellulose derivatives, kaolin, mannitol, dry starch, glucose or other monosaccharides, dextrin or other polysaccharides, sorbitol, inositol or mixtures thereof; binders such as alginic acid, calcium alginate, sodium alginate, starch, gelatin, saccharides (including glucose, sucrose, dextrose and lactose), molasses, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol husk, carboxymethylcellulose, methylcellulose, veegum, larch arabolactan, polyethylene glycols, ethylcellulose, water, alcohols, waxes, polyvinylpyrrolidone such as, e.g., PVP K90 or mixtures thereof; lubricants such as talc, **silicium dioxide, magnesium stearate**, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils, sodium benzoate, sodium chloride, leucine, carbowax 4000, magnesium lauryl sulfate, Sodium laurilsulfate, Stearyl alcohol, Polysorbate 20, Polysorbate 60, Polysorbate 80, Macrogol stearate, Macrogol lauryl ether, Stearoyl macrogolglycerides, Sorbitan stearate, Sorbitan laurate, Macrogol glycerol hydroxystearat, colloidal silicon dioxide and mixtures thereof, disintegrants such as starches, clays, cellulose derivatives including microcrystalline cellulose, methycellulose, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, cellulose, crosscarmellose sodium, gums, aligns, various combinations of hydrogencarbonates with weak acids (e.g. sodium hydrogencarbonate/tartaric acid or citric acid) crosprovidone, sodium starch glycolate, agar, alginic acid, calcium alginate, sodium alginate, chitosan, colloidal silicon dioxide, docusate sodium, guar gum, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, magnesium aluminium silicate, polacrilin potassium, povidone, sodium starch glycolate, pregelatinized starch, cation exchange resins, citrus pulp, veegum, glycollate, natural sponge, bentonite, sucralfate, calcium hydroxyl-apatite or mixtures thereof, effervescent agents (carbonate release) such as citric acid, anhydrous, citric acid, monohydrate, dextrates, fumaric acid, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium citrate, dehydrate, tartaric acid or mixtures thereof.*

(D2, página 46 líneas 4-30)

El documento D2 también revela que la gelatina puede utilizarse junto con un polímero de tipo poliglicol para hacer una capa interior de dicha composición, sin embargo, dicho componente se selecciona de una cuarta lista de docenas de posibles alternativas.

En consecuencia, la reivindicación 1 modificada es novedosa también a la luz del documento D2 debido a la presencia de *Lactobacillus paracasei* CNM 1-1572, y además debido al hecho de que el documento D2 no divulga específicamente SiO₂ y estearato de

magnesio como agentes antiaglomerantes en combinación con gelatina de grado alimentario como agente de recubrimiento.

Por lo anterior, la reivindicación 1 modificada es por tanto novedosa a la vista de los documentos D1 y D2.

3. SOBRE EL EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Nivel inventivo

En cuanto al nivel inventivo el Examinador considera que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no tienen nivel inventivo porque “*no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1*”.

El inventor desea aclarar que el **documento D1** “*Efficacy Evaluation of a Commercial Preparation Containing Lactobacillus Casei DG on the Reduction of the Painful Symptoms Related to the Irritable Bowel Syndrome (IBS). A Pilot Clinical Study*” puede considerarse el estado de la técnica más cercano con respecto a la reivindicación 1 modificada, debido al mismo propósito de la presente invención, es decir, proporcionar una composición para su uso en el tratamiento de del SII.

El inventor también desea aclarar que presencia de las características **b** y **c** mencionadas en la reivindicación 1 modificada, son características técnicas distintivas.

Por otro lado, los efectos técnicos de la composición según la reivindicación 1 modificada se demuestran en el ejemplo, desde la página 6 línea 30 hasta la página 9 línea 28, así:

- *En cuanto al dolor abdominal y / o la puntuación de malestar, el porcentaje de los participantes fue del 37,5% (n = 15) en el grupo L. casei DG® frente al 30,0% (n = 12) en el grupo de placebo.*
- *De manera similar, con respecto al grado de alivio del SII, el porcentaje de participantes fue de 22.5% (n = 9) en el grupo L. casei DG® versus 15.0% (n = 6) en el grupo de placebo.*
- *Las concentraciones de butirato y acetato en las heces aumentaron desde el inicio hasta el final del tratamiento con L. casei DG®, mientras que disminuyeron durante el tratamiento con placebo.*
- *Los niveles medios de IgA e IL-6 en heces disminuyeron desde el inicio hasta el final del tratamiento con L. casei DG®, mientras que aumentaron durante el tratamiento con placebo.*
- *El nivel medio de IL-15 disminuyó durante el tratamiento con L. casei DG®, mientras que aumentó con el placebo.*

- *La literatura científica indica claramente (como los estudios se publican en revistas científicas preeminentes, como Gastroenterology, JCI y Nature) que los niveles altos de IL-15 están asociados con la enfermedad celíaca, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, trastornos alérgicos que dependen de los antígenos intestinales y también con enfermedades graves como el linfoma.*
- *Finalmente, L. casei DG® induce un aumento significativo en el género Lactobacillus y una disminución estadísticamente significativa en el género Ruminococcus, que es un patobionte normalmente asociado con el SII. En pacientes sanos, este género está presente en cantidades bajas, mientras que en pacientes con SII normalmente está presente en cantidades altas. El tratamiento probiótico reduce el número de células de dichas bacterias. Este género puede verse como un tipo de bio-marcador biológico para el SII.*

(Presente invención, pág 9)

Por lo tanto el problema técnico objetivo (PTO) proporciona una composición capaz de:

- Reducir la intensidad del dolor y malestar abdominal.
- Aumentar el grado de alivio de SII
- Aumento de las concentraciones de butirato y succinato en heces
- Disminuir los niveles medios en heces de IgA e IL-6
- Valor medio decreciente IL-15;
- Inducir un aumento significativo en el género Lactobacillus, y una disminución significativa en el género Ruminococcus

A la vista este PTO, el experto en la materia técnica no habría encontrado indicios ni sugerencias en el documento D2 para elaborar una composición como la que se reivindica actualmente.

Más concretamente, D2 no revela específicamente las características de la composición de comprender agentes anti-aglomerantes seleccionados de dióxido de silicio y estearato de magnesio; y agentes de revestimiento seleccionados de gelatina de calidad alimentaria, y por lo tanto **no puede subsanar** la deficiencia del documento D1. Además, el documento D2 no menciona **estearato de magnesio** como un agente antiaglomerante.

Por último, el inventor desea señalar que el documento D1, además de carecer de las características reivindicadas b y c, solo revela el protocolo experimental pero no los resultados del estudio. Por lo tanto, el documento D1 no demuestra los efectos técnicos de un tratamiento terapéutico eficaz.

En otras palabras, y en desacuerdo con la opinión del examinador, el documento D1 no informa de una evaluación del dolor abdominal diario de los pacientes porque los resultados de esta evaluación se desconocen en dicho documento.

Teniendo en cuenta los argumentos expuestos en el presente memorial y el capítulo reivindicatorio modificado anexo, se considera que la reivindicación 1 modificada implica una actividad inventiva a la vista de los documentos D1 y D2.

En conclusión, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente que su Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente de invención.

Cordialmente,



CAROLINA VERA MATIZ

C.C. No. 52.225.999

T.P. 91835

Anexo: Capítulo reivindicatorio modificado.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición que comprende:
 - a. bacterias de *Lactobacillus paracasei* en donde las bacterias se identifican con la cepa depositada bajo el número de depósito CNCM 1-1572
 - b. agentes anti-aglomerantes seleccionados de dióxido de silicio y estearato de magnesio; y
 - c. agentes de revestimiento seleccionados de gelatina de calidad alimentaria.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas bacterias están vivas o muertas, como lisado, extracto o fracciones.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que las bacterias están en una cantidad que varía de 1 billón a 100 billones, preferiblemente 10-75 billones, más preferiblemente 15-50 billones, más preferiblemente 20-30 billones de bacterias vivas por cada ingesta.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición está formulada, preferiblemente como píldoras, cápsulas, tabletas, polvos granulares, opérculos, gránulos solubles, bolsas, píldoras o viales bebibles, o se formula como líquido, preferiblemente como jarabe o bebida, o se agrega a los alimentos, preferiblemente yougurt, queso o jugo de frutas; o está formulado en una forma que tiene un efecto tópico, preferiblemente en forma de enema.