



No. 13-154263- -00006-0000

Fecha: 2014-03-19 16:53:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 30

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COML
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. **13.154.263**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES"**
Solicitante : MEDINCELL
Fecha de solicitud : 28 de Junio de 2013

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **MEDINCELL**, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, representada por el doctor Tito Noé Parra Murillo, contra la solicitud de patente para la invención **"COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES"** que se tramita en el expediente de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio número **23342**, mediante el cual ese Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 24 de Diciembre de 2013. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, y en consecuencia solicito se declare infundada la oposición presentada y se otorgue el privilegio de patente para la invención "**COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES**" a nombre de la sociedad **MEDINCELL** tramitada bajo el expediente de la referencia.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

Fundamenta el opositor su petición, en los siguientes argumentos principales:

4.1. La solicitud de la referencia no cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial toda vez que las composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un copolímero de tres bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol y, un copolímero de dos bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos reivindicadas son plenamente conocidas dentro de la industria farmacéutica y representa prácticas comunes dentro de dicha industria, por lo que sería inapropiado conceder el beneficio de patente de invención a dichas composiciones y combinaciones.

4.2. Las composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un copolímero de tres bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol y, un copolímero de dos bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos reivindicadas ya han sido plenamente identificadas y utilizadas, de acuerdo con las enseñanzas de los siguientes documentos:

- **D1** US 2005/112170 A1
- **D2** US 5 221 534 A
- **D3** US 6 592 899 B2
- **D4** US 6 350 812 B1

- **D5** SUMING LI, "*Bioresorbable hydrogels prepared through stereocomplexation between poly(L-lactide) and poly(D-lactide) blocks attached to poly(ethylene glycol)*", Macromolecular Bioscience, Vol. 3(11): 357-661.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por la apoderada de la sociedad opositora el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos de los artículos 14, 16, 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En primer lugar, queremos llamar la atención sobre la pobre argumentación del opositor y del poco sustento que tiene dicha oposición. Por favor noten que lo indicado en el ítem III titulado "Fundamento de la oposición" se limita a enunciar generalidades sobre los requisitos de patentabilidad y a concluir que las composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un copolímero de tres bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol y, un copolímero de dos bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos son conocidas en la industria. El opositor nunca estudia el objeto de la protección de la presente solicitud de patente. Aún más, presenta una copia recortada del informe de búsqueda hecho a la presente solicitud cuando se encontraba en fase internacional. Así pues, queda demostrado que el opositor no presenta un documento que pruebe que la presente solicitud carece de los requisitos de patentabilidad sino que se limita a copiar de forma incompleta lo dicho por una autoridad internacional de patentes. Por consiguiente, los fundamentos del opositor carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

En todo caso y en gracia de discusión al respecto, a continuación presento argumentos que demuestran que la invención que se tramita en el presente expediente goza de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

5.1. La presente invención se relaciona con una composición de suministro de fármaco biodegradable que comprende:

(a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían desde 4 hasta 1090 o 6 hasta 1090 y $v=x$ o $v \neq x$;

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol con extremo protegido y y y z son el número de unidades de repetición que varían desde 3 hasta 237 o 7 hasta 371, en donde la relación del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable CA de (b) es 1: 3 a 1:8 o 1:1 a 1:19 o 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y

(c) por lo menos un principio farmacéuticamente activo.

El problema técnico actual que se va a resolver por la presente invención es proporcionar un mejor sistema de suministro de fármaco en el que el principio activo se puede suministrar con una muy baja absorción rápida de fármaco inicial y que modula el índice de liberación del fármaco durante el tiempo. Este fenómeno se ilustra en el aplanamiento de las curvas de liberación de fármaco en los dibujos.

Por muy baja absorción rápida inicial se entiende que cuando se suministra un principio farmacéuticamente activo a un sujeto, el fármaco no se libera inicialmente rápidamente, sino que se libera inicialmente lentamente.

Esto en contraste con muchos sistemas de suministro de fármacos de la técnica anterior donde la liberación rápida de fármaco usualmente ocurre primero antes que falle y se nivele la liberación de fármaco. Esta liberación rápida de fármaco puede ser tóxica al sujeto y por lo tanto la concentración del principio activo se tiene que reducir en el sistema

de suministro de fármaco, que resulta en dosis menos efectiva que se suministra inicialmente y bajas concentraciones que se suministran durante el tiempo.

Las composiciones de fármaco biodegradables de la presente invención comprenden copolímeros de tribloque y copolímeros de dibloque formulados en tal una forma que el copolímero de dibloque sirve como un depósito mientras que el copolímero de tribloque actúa como un marco en las formulaciones y aumenta la vida útil del copolímero de dibloque. Este tipo de formulación lleva a absorción rápida de fármaco inicial y mejor control de suministro de fármaco durante el tiempo.

Se debe enfatizar que las composiciones de la invención no son hidrogeles. Las composiciones de la invención no son micelas. Las composiciones de la invención no son solubles en agua. Las composiciones de la invención no son reticuladas.

En un aspecto, las composiciones de la presente invención se forman como líquidos y cuando se inyectan en el cuerpo se convierten en un cuerpo sólido. El ingrediente farmacéuticamente activo luego se libera del implante. Adelante se muestra una imagen del implante después de inyectado y retirado de un animal de laboratorio:



5.2. El primer documento citado **D1 (US 2005/0112170)**, se relaciona con recubrimientos para dispositivos de implante, que comprenden polímeros de ácido láctico,

copolímeros de bloque que tienen ácido láctico, copolímeros de tribloque o mezclas de los mismos y un grupo funcional biocompatible para liberación de fármaco local.

Los grupos funcionales biocompatibles se definen en [0048] e incluyen polialquilen glicoles tales como PEG, poli(óxido de etileno), poli(propilenglicol), poli(óxido de tetrametileno-co-propileno), lactonas, lactidas tales como ϵ -caprolactina, β -butirolactona, δ -valerolactona, o glicólido, poli(N-vinil pirrolidona) poli(acilamidas ácido metil propano sulfónico y sales, poli(sulfonato de estireno), dextrano sulfonatado, polifosfazenos, poli(ortoésteres), poli(carbonato de tirosina), ácido hialurónico, ácido hialurónico que tiene un estearoilo o palmitoilo, heparina, copolímeros de PEG con heparina, polímeros de poli(L-lisina) de injerto y PEG o copolímeros de los mismos.

Estos recubrimientos tienen fármacos atrapados en ellos y se pueden utilizar ya sea como una formulación de liberación lenta o liberación rápida. La liberación rápida se define como la liberación desde el recubrimiento dentro de 15 días, mientras que la liberación lenta está dentro de 15 a 56 días.

El documento D1 no utiliza la estructura química de los polímeros para liberar los fármacos como se describe en la presente invención. Más bien en el documento D1 la desaparición del polímero provoca liberación de fármaco. Esto es claro del párrafo [0036]:

Se espera que la degradación biológica, erosión, absorción y/o polímero readsorbible provoquen el aumento del índice de liberación del fármaco debido a la desaparición gradual del polímero que forma el depósito o la capa superior o ambos. Al seleccionar el polímero degradable apropiado el recubrimiento de stent se diseñará por ingeniería para proporcionar ya sea liberación rápida o lenta del fármaco, según se desee.

En el párrafo [0039] se describe que al aumentar el índice de la liberación del fármaco, que el ácido láctico se puede hidrolizar o carboxilar.

Esto está en contraste con la presente invención donde el control de liberación se regula al alterar varios parámetros diferentes tales como la cantidad de copolímero de tribloque, copolímero de dibloque, el tamaño del PEG en el dibloque y tribloque, la relación de LA/EO en el dibloque y tribloque, el grado de polimerización del PEG y PLA en

el dibloque y tribloque y la relación de dibloque con tribloque. Por lo tanto, existe más control sobre la liberación del fármaco en la presente invención en comparación con el documento D1.

Adicionalmente, en el párrafo [0020] de D1 se indica que los bloques de copolímeros necesitan estar unidos a los extremos del tribloque o dibloque (extremos protegidos) en razón a que los bloques individuales son lo suficientemente largos para ser considerados polímeros (ver también la Reivindicación 27 en la que el dibloque no tiene extremo protegido). En contraste, en la invención reivindicada actualmente el polietilenglicol en el dibloque tiene extremo protegido.

El problema técnico resuelto por D1 es el suministro local de medicación utilizando stents que suministran fármacos que resultan en menores efectos secundarios y resulta en menos reestenosis (ver párrafo [0007] y [0008]). Los artículos médicos descritos en el documento D1 tienen un recubrimiento que puede contener un depósito con un fármaco. Este recubrimiento tiene capas como se describen en el párrafo [0022]. No existe descripción del uso de este recubrimiento para suministrar un fármaco sin el dispositivo médico que se puede implantar y no como capas. Así, no existe guía dada al experto en la técnica para llegar a la solución técnica en la invención reivindicada actualmente.

La muy baja absorción rápida inicial, la modulación del índice de liberación sin ácido láctico que se hidroliza o carboxila, el tener mecanismo de liberación de fármaco depende de la estructura de los polímeros en la composición y la formulación de composiciones de fármaco sin capas no se abordan en D1 y por lo tanto, un problema técnico enteramente diferente se resuelve en dicho documento en comparación con la presente invención.

Finalmente, se debe indicar que la técnica de polímero es una técnica compleja. No existen ejemplos para elaborar copolímeros de dibloque y combinarlos con los copolímeros de tribloque, y luego recubrir esta composición en el artículo médico. Por lo tanto, un experto en la técnica no tiene guía para esta realización y si de hecho funcionaría.

En conclusión el Solicitante considera que la invención reivindicada actualmente es novedosa en vista de D1 en razón a que los recubrimientos no tienen extremos protegidos.

Adicionalmente, la invención reivindicada actualmente es inventiva en vista de D1, en razón a que aborda un problema técnico diferente y tiene ventajas tales como muy baja absorción rápida de fármaco inicial y suministro de un fármaco que no tiene que recubrir un artículo médico, que no se describen ni sugieren en D1.

Más aún, la presente invención es novedosa en razón a que utiliza las estructuras químicas de los copolímeros para liberar el fármaco en diferentes índices y no la desaparición del polímero como se establece en D1.

5.3. El documento **D2 (US 5, 221, 534 A)**, describe composiciones auxiliares de salud y belleza que contienen geles de aceite mineral térmicamente reversibles de heterofase, que contienen mezclas de copolímeros de bloque derivados de unidades de monómero de estireno y unidades de monómeros de caucho y un aceite de hidrocarburo.

Más específicamente al final de la columna 4 e inicio de la columna 5, se describen polímeros de caucho Kraton®, que tienen segmentos de unidades de monómero de estireno y unidades de monómero de caucho tales como copolímeros de tribloque de estireno-butadieno-estireno, estireno-isopreno-estireno, estireno-etileno-butileno-estireno. En la columna 5 los copolímeros de dibloque son estireno-etilenopropileno y estireno etileno-butileno.

Simplemente no existe descripción de una composición de fármaco biodegradable que contenga un copolímero de tribloque de ABA en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y un copolímero de dibloque AB en donde A es un poliéster y B es un polietilenglicol con extremo protegido.

Por lo tanto la invención reivindicada actualmente es novedosa en vista de D2 que no describe los polímeros de poliéster y polímeros de polietileno en los tribloques y dibloques de la presente invención.

Más aún el documento D2 describe que sus productos de gel proporcionan vehículos portadores para administración tópica de varios materiales cosméticos y auxiliares para la salud y belleza para la piel. En la columna 7, líneas 17- 21 se indica lo siguiente:

Por lo tanto, se pueden incorporar los productos en el gel que se aplica a la piel que se van a absorber, para formar una película sobre la piel, para aplicar una sensación de enfriamiento, para tratar la piel seca o piel grasa, para trabajar en un producto en la piel, para alterar la textura general de la piel o para cambiar el color.

En contraste la presente invención se relaciona con una composición de suministro de fármaco biodegradable que se administra a un animal o planta.

Por lo tanto, D2 no tiene absolutamente nada que ver con las composiciones de suministro de fármaco biodegradables. El problema técnico de la presente invención no se supera en D2. Tampoco hay ninguna apreciación para reducir la absorción rápida inicial de fármacos o suministrar fármacos a animales o plantas.

De hecho la presente invención es novedosa debido a que utiliza las estructuras químicas de los copolímeros de tribloque y dibloque para liberar el fármaco en diferentes índices, así como también controlar la absorción rápida inicial de fármacos.

Finalmente cabe decir que el estireno es un químico peligroso (Véase Anexo I). Un experto en la técnica no utilizaría un estireno en composición de fármaco de tribloque o dibloque para consumo humano o animal.

Por lo tanto la invención reivindicada actualmente es inventiva en vista de D2.

5.4. El documento **D3 (US 6,592,899 B2)**, se relaciona con una composición polimérica que tiene capacidades mejoradas para solubilizar un fármaco en un ambiente hidrófilo. Esta composición contiene un oligómero de poliéster biodegradable que tiene un peso molecular promedio de entre 400 y 10,000 daltons y un copolímero de bloque biodegradable tipo AB, tipo ABA o tipo BAB.

El bloque A del copolímero puede ser can be D,L-lactida, D-lactida, L-lactida, D,L-ácido láctico, D-ácido láctico, L-ácido láctico, glicolida, ácido glicólico, ϵ -caprolactona, ácido ϵ -hidroxi hexanoico, γ -butirolactona, ácido γ -hidroxi butírico, δ -valerolactona, ácido δ -hidroxi valérico, ácidos hidroxibutíricos, ácido málico y copolímeros de los mismos (véase, columna 3, líneas 53-60).

El bloque B del copolímero es polietilenglicol (PEG).

Los oligómeros de poliéster biodegradable son oligómeros PLA/PLGA que tienen los pesos como se describió anteriormente.

Cabe recordar en este punto que un oligómero, por definición, es un polímero que consiste de 2, 3 o 4 grupos de monómero. En contraste, un polímero puede tener hasta millones de monómeros repetidos. Por lo tanto un oligómero no puede ser un copolímero.

No existe descripción en el documento D3 de una composición de fármaco biodegradable que tiene un copolímero de tribloque y un copolímero de dibloque como en la invención reivindicada actualmente.

Más bien D3 describe un copolímero de tribloque o dibloque y oligómeros de poliéster de PLA (poli(ácido láctico)) y PLGA (poli(ácido láctico-co-glicólico) en un peso molecular promedio de 400 a 10,000 daltons.

En razón a que no se describe una composición de fármaco biodegradable que tiene un tribloque y un dibloque en D3 la invención reivindicada actualmente es novedosa en vista de esta patente.

La composición descrita en D3 es soluble en un ambiente acuoso como se indica en Reivindicación 1; es decir, "en donde dicha composición es soluble en un ambiente acuoso".

Una solución acuosa se define en la columna 5, líneas 6 a 11 en D3 por ser:

La "solución acuosa" incluirá agua sin aditivos o soluciones acuosas que contienen aditivos o excipientes tales como reguladores de pH, componentes para ajuste de tonicidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes de fármaco, etc., que se utilizan comúnmente en la preparación de formulaciones farmacéuticas.

En contraste, en la presente invención no es soluble en una solución acuosa, pero se prepara utilizando disolventes orgánicos como se indica en la página 28 de la especificación (ver también los Ejemplos y Tablas en donde se describen diversos disolventes orgánicos).

Adicionalmente, el experto sabría que las composiciones de fármaco biodegradables no son solubles debido a la combinación de los elementos establecidos en las reivindicaciones.

Por lo tanto, el documento D3 no describe incluso ni sugiere la composición de fármaco biodegradable que comprende **un copolímero de tribloque y un copolímero de dibloque**. Más bien, D3 describe el uso de oligómeros de poliéster para solubilizar un copolímero de dibloque **o copolímero de dibloque pero no ambos**. Tampoco éste documento D3 sugiere alterar cualquiera de sus elementos para llegar a la invención reivindicada actualmente

Debido a la falta de cualquier sugerencia en D3 de combinar un copolímero de tribloque y un copolímero de dibloque en un ambiente de solvente orgánico no acuoso, cuya composición de fármaco biodegradable reduce la absorción rápida de fármaco inicial, no se puede mantener la falta de nivel inventivo.

De nuevo, la presente invención es novedosa porque utiliza las estructuras químicas de los copolímeros de tribloque y de dibloque para liberar el fármaco en diferentes índices, así también como controlar la absorción rápida inicial de fármacos.

5.5. El documento **D4 (US 6,350,812 B1)**, se relaciona con **hidrogeles** novedosos con base en un copolímero de tribloque de la fórmula:

X-G-Y

en la que G es un polímero bloque lineal hidrófilo no hidroxilado que comprende unidades de repetición p, p es un número que puede variar desde 10 hasta 150, X y Y cada una representa un bloque de poliéster que comprende tres unidades de repetición m y n, la relación $(m+n)/p$ es suficientemente alta para dicho copolímero que va a ser insoluble en agua y dicha relación se escoge de tal manera que **la adición de agua a una solución del copolímero** en un solvente orgánico miscible en agua provoca la formación de **un hidrogel suave** capaz de retener una cantidad de agua por lo menos igual al peso del dicho polímero.

Un hidrogel, por definición, es una red tridimensional de cadenas de polímero que son hidrófilas dispersas en agua. Se presentan diversos mecanismos de liberación del fármaco a partir del hidrogel, que dependen de la naturaleza de los polímeros y disolventes que se utilizan. Estos mecanismos de liberación de fármaco pueden ser mediante control de difusión, mediante difusión y degradación de los polímeros hidrófilos en el hidrogel, mediante control de inflamación, mediante control químico y mediante control ambiental.

En el caso de D4 el mecanismo de suministro de fármaco es a través de degradación de los copolímeros de tribloque mediante hidrólisis en paralelo con difusión como se establece en la columna 5, líneas 28 a 33.

Esto está en contraste con la presente invención donde el control de liberación se regula al alterar varios parámetros diferentes tales como la cantidad de copolímero de tribloque, copolímero de dibloque, el tamaño del PEG en el dibloque y tribloque, la relación de LA/EO en el dibloque y tribloque, el grado de polimerización del PEG y PLA en el dibloque y tribloque y la relación de dibloque con tribloque.

El documento D4 describe un tribloque en un disolvente orgánico miscible en agua con una cantidad suficiente de agua para formar un **hidrogel**.

En contraste, en la presente invención la composición de fármaco biodegradable que comprende los copolímeros de tribloque y copolímeros de dibloque es insoluble en un medio acuoso y por lo tanto no son **hidrogeles** (ver la página 28, que describe los

disolventes orgánicos utilizados en los métodos de la invención reivindicada actualmente, los Ejemplos y las Tablas mencionan el disolvente orgánico que se utiliz).

Adicionalmente, el experto sabría que las composiciones de fármaco biodegradables no son solubles debido a la combinación de los elementos establecidos en las reivindicaciones.

Por lo tanto, la invención reivindicada actualmente es novedosa en vista de D4 en razón a que en la invención reivindicada actualmente las composiciones no son solubles en agua y se componen de copolímeros de tribloque y dibloque y no solo un copolímero de tribloque y el fármaco se libera mediante un mecanismo diferencial.

Cabe notar en este punto que en los hidrogeles se limita la cantidad y homogeneidad de la carga del fármaco, particularmente en el caso de fármacos hidrófobos. Debido al alto contenido de agua y gran tamaño de poro del hidrogel, ocurre liberación relativamente rápida del fármaco.

Adicionalmente, las propiedades físicas de los hidrogeles son similares a aquellas del tejido vivo. Esto se describe en la columna 6, líneas 16 a 24 de D4 donde se indica lo siguiente:

“Como se indicó anteriormente, los hidrogeles de acuerdo con la invención son productos suaves, que pueden tener una forma distinta pero que se pueden deformar fácilmente, por ejemplo bajo la presión de un dedo, similar a los hidrogeles bien conocidos formados por gelatina o tapioca. Los hidrogeles de la invención y las composiciones que los contienen son en particular hidrogeles que se pueden deformar suficientemente que van a ser capaces de pasar a través de una aguja hueca que tiene, por ejemplo, un diámetro interno de 2 mm o incluso 1 mm”.

En contraste, en la presente invención la composición de suministro de fármaco biodegradable, por ejemplo, se puede inyectar como un líquido y se convierte un implante sólido cuando se inyecta en el cuerpo. También se puede preparar como un sólido o una película como se indica en la página 25 de la solicitud de patente.

Adicionalmente, no existe enseñanza ni sugerencia en la Patente Estadounidense 6,350,812 para combinar un copolímero de tribloque con un copolímero de dibloque en un disolvente orgánico para formar una composición de fármaco biodegradable que tiene baja absorción rápida inicial. Por lo tanto la invención reivindicada actualmente es inventiva en vista del documento D4.

De tal manera que, es claro que la presente invención es novedosa dado que utiliza las estructuras químicas de los copolímeros de tribloque y dibloque para liberar el fármaco en diferentes índices, así también como para controlar la absorción rápida inicial de fármacos. Esto no se describe ni se sugiere en el documento D4.

5.6. El documento **D5 (Suming Li, Macromolecular Bioscience vol 3 no. 11 páginas 657-661)**, describe hidrogeles bioreadsorbibles preparados a través de estereocomplejación entre bloques de poli(L-Lactida) y poli(D-Lactida adheridos al poli(etilenglicol). La polimerización de abertura de anillos (L,D-Lactida) en la presencia de dihidroxilo PEG utilizando polvo de zinc como iniciador de catalizador se utiliza para formar hidrogeles de tribloque. También se formulan Poli(L-Lactida) (PLLA) y poli(D-Lactida) (PDLA) como dibloques con polietilenglicol (PEG) al utilizar un iniciador de monohidroxilo mPEG.

El documento D5 no describe una composición de fármaco biodegradable que comprende un copolímero de tribloque y un copolímero de dibloque. Más bien como se indica por lo menos en la Tabla 1 el copolímero de dibloque casi siempre se separa del copolímero de tribloque. Por lo tanto, la invención reivindicada actualmente es novedosa en vista de D5.

Con respecto al nivel inventivo, cabe notar que D5 describe copolímeros que son solubles en agua. Esto es evidente de la página 659 primer columna donde se indica:

“La Tabla 1 presenta los diversos copolímeros de tribloque y dibloque preparados en este trabajo. Todos son solubles en agua como se espera a partir de las relaciones de óxido de etileno/ácido láctico(EO/LA) obtenidas”.

En contraste, la composición que comprende los copolímeros de tribloque y dibloque no son solubles en agua. De modo que, las composiciones actualmente reivindicadas no son hidrogeles, no se dispersan en agua y por lo tanto, la invención reivindicada actualmente es inventiva en vista de D5.

La presente invención es novedosa dado que utiliza las estructuras químicas definidas de los copolímeros de tribloque y dibloque para liberar el fármaco en diferentes índices, así también como para controlar la absorción rápida inicial de fármacos.

5.7. Teniendo en cuenta la combinación de documentos, los documentos D5 y D4 son irrelevantes dado que describen hidrogeles que son solubles en agua. Aunque D3 describe copolímeros de dibloque y tribloque nunca se describen como que se combinan juntos y se agregan oligómeros PLA/PLGA al dibloque o tribloque de tal manera que la composición es soluble en un ambiente acuoso. En contraste, la composición reivindicada actualmente no es soluble en una solución acuosa tal como agua, pero solo en disolventes orgánicos.

Por lo tanto el documento D5, el documento D5 y el documento D3 no son relevantes a la invención reivindicada.

La Patente Estadounidense 5,221,534 no describe una composición de fármaco biodegradable que contiene un copolímero de tribloque de ABA en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y un copolímero de dibloque AB en donde A es un poliéster y B es un polietilenglicol con extremo protegido. Más bien los polímeros de tribloque y dibloque tienen segmentos de unidades de monómero de estireno y unidades de monómero de caucho para composiciones auxiliares de salud y belleza. Esta composición nunca se podría utilizar como una composición de fármaco en razón a que el estireno es peligroso para la salud humana y de los animales.

El documento D1 podría ser considerado un poco técnica anterior más cercano en comparación con las descripciones de la otra técnica anterior citada en esta oposición, pero esta solicitud de patente describe recubrimientos para dispositivos e implante, dibloques sin extremos protegidos y el mecanismo de liberación de fármaco se regula en una forma totalmente diferente que la presente invención, como se discutió anteriormente.

La actividad novedosa de la presente invención es capaz de reducir la liberación de la absorción rápida inicial de un fármaco que se administra al cambiar los parámetros de los copolímeros de tribloque y dibloque y no la desaparición del polímero que forma un depósito o una capa superior como se describe en D1. Al modificar los parámetros del copolímero de tribloque y copolímero de dibloque también se puede regular la liberación del fármaco desde la composición.

5.8. En consecuencia, ese Despacho puede apreciar que los documentos citados como anterioridad por la sociedad opositora, no describen las composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un copolímero de tres bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol y, un copolímero de dos bloques que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos especificadas en el capítulo descriptivo y reivindicatorio de la presente solicitud. Tampoco hay sugerencias en los documentos citados que permitan a una persona medianamente versada en la materia, referirse a ellos para resolver el problema técnico planteado por la solicitud de mi representada. Por lo tanto la materia objeto de protección como patente de invención que se tramita en el presente expediente goza de los requisitos de novedad, y nivel inventivo.

En efecto, a este respecto resulta pertinente destacar que el apoderado de la sociedad opositora no ha efectuado un adecuado análisis sobre la novedad de la patente solicitada, que permita demostrar que en efecto ésta no cumple con el requisito previsto en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Tal y como está previsto en el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de la Superintendencia de Industria y Comercio, el examen de novedad se efectúa de la siguiente manera:

- Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente.
- Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.

- Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.
- Examinar de la misma manera las otras reivindicaciones independientes, y
- Revisar si las reivindicaciones dependientes mencionan elementos nuevos.

Tal y como podrá apreciar este Despacho de acuerdo con una revisión del escrito de oposición presentado, el apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. simplemente se limitó a incluir una lista de documentos que, en su opinión, permitirían demostrar tal aseveración.

Sin embargo, es evidente que la sola afirmación anterior no constituye fundamento válido suficiente para desvirtuar la novedad de la invención solicitada, ya que es necesario demostrar que la invención solicitada "está comprendida en el estado de la técnica" tal y como lo prescribe el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina; para el efecto, los parámetros señalados en el manual de solicitudes de patente a que se ha hecho referencia con anterioridad, constituyen una guía fundamental en el estudio que se requiere efectuar para lograr tal demostración.

Adicionalmente, y aunque la sociedad opositora hace mención al requisito de aplicación industrial, me permito poner de presente que en ningún momento presentó argumentos en contra del cumplimiento de este requisito en el presente caso, por lo cual el mismo deberá tenerse como cumplido.

6. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**

6.2 Declarar que el invento titulado "**COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES**" para el cual mi representado solicita el otorgamiento

de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14, 16 y 18 concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y otorgar el privilegio de patente solicitado.

6.3 Conceder la patente para el invento "**COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES**" a nombre de la sociedad **MEDINCELL**.

7. ANEXOS

- Anexo I: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos EPA. Sitio Web de Red de Transferencia de Tecnología – Elementos Tóxicos del Aire - Estireno

8. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

mem
COLO-20361-0264-001-1
COLO-20361-0841-001-3
SGD\SCT\ID-262341\WPC20361
No. M-2014-262341\SGD

Anexo I

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos EPA

Sitio Web de Red de Transferencia de Tecnología – Elementos Tóxicos del Aire

Estireno

100-42-5

Resumen de Peligros – Creado en abril de 1992; Revisado en enero de 2000

El estireno se utiliza principalmente en la producción de plásticos y resinas de poliestireno. La exposición aguda (corto plazo) al estireno en humanos resulta en irritación de la membrana de mucosa y ojos, y efectos gastrointestinales. La exposición crónica (largo plazo) al estireno en humanos resulta en efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), tal como dolor de cabeza, fatiga, debilidad, y depresión, disfunción del SNC, pérdida de audición, y neuropatía periférica. Los estudios en humanos no son concluyentes sobre los efectos del estireno en la reproducción y el desarrollo; varios estudios no reportan un aumento en los efectos del desarrollo en mujeres quienes trabajan en la industria del plástico, mientras que se reportó una frecuencia aumentada de abortos espontáneos y frecuencia reducida de nacimientos en otro estudio. Varios estudios epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre la exposición a estireno y un aumento en el riesgo de leucemia y linfoma. Sin embargo, la evidencia no es concluyente debido a factores de confusión. El EPA no ha proporcionado una clasificación de carcinógeno formal al estireno.

Por favor observe: Las principales fuentes de información para esta hoja de datos son el Sistema de Información del Riesgo Integrado de EPA que contiene información sobre inhalación y toxicidad crónica oral del estireno y la RfC y la RfD, y la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR's) Perfil Toxicológico para el Estireno.

Usos

- Se utiliza el estireno predominantemente en la producción de plásticos y resinas de poliestireno. También se utiliza el estireno como un intermedio en la síntesis de materiales utilizados para resinas de intercambio iónico y para producir copolímeros. (1)

Fuentes y Exposición Potencial

- El aire interior es la principal ruta de exposición a estireno para la población general. Los niveles de aire interior promedio de estireno están en el rango de 1 a 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, atribuibles a emisiones de materiales de construcción, productos de consumo, y humo de tabaco. (1)
- El aire ambiente en ubicaciones urbanas contiene estireno en concentraciones promedio de 0.29 a 3.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que el estireno en el aire rural y suburbano se ha medido en 0.28 a 0.34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. (1)
- La exposición ocupacional a estireno ocurre en la industria de plásticos reforzados y fábricas de poliestireno. (1)

Evaluación de Exposición Personal

- Las pruebas de laboratorio pueden determinar estireno al medir los productos de degradación en la orina. Sin embargo, estas pruebas son solo útiles para detectar exposiciones muy recientes. (1)

Información sobre Peligros para la Salud

Efectos Agudos:

- La exposición aguda al estireno en humanos resulta en efectos respiratorios, tales como irritación de la membrana mucosa, irritación de ojos, y efectos gastrointestinales. (1, 2)
- Las pruebas que involucran exposición aguda de ratas y ratones han mostrado que el estireno tiene baja a moderada toxicidad mediante inhalación y exposición oral.

Efectos Crónicos (Sin cáncer):

- La exposición crónica al estireno en humanos resulta en efectos sobre el SNC, con síntomas tales como dolor de cabeza, fatiga, debilidad, depresión, disfunción del SNC (tiempo de reacción, memoria, velocidad y la exactitud visomotora, función intelectual), y pérdida de audición, neuropatía periférica, efectos menores en algunas funciones de enzima en el riñón y en la sangre. (1-3)
- Los estudios en animales han reportado efectos sobre el SNC, hígado, riñón, e irritación ocular y nasal a partir de exposición de inhalación a estireno. (1)

- Se han observado efectos en el hígado, sangre, riñón y estómago en animales luego de exposición oral crónica. (5)
- La Concentración de Referencia (RfC) para el estireno es de 1 miligramo por metro cúbico (mg/m^3) con base en los efectos sobre el SNC en trabajadores expuestos ocupacionalmente. La RfC es un estimado (con la incertidumbre que tal vez exceda un orden de magnitud) de una exposición por inhalación continua en la población humana (que incluye subgrupos sensibles) que es probable que estén sin riesgo apreciable de efectos no cancerígenos perjudiciales durante toda la vida. No es un estimador directo del riesgo, sino más bien un punto de referencia para medir los efectos potenciales. A exposiciones cada vez mayores que la RfC, aumenta el potencial de efectos adversos para la salud. La exposición de por vida por encima de la RfC no implica que necesariamente se produciría un efecto adverso para la salud. (5)
- El EPA tiene confianza media en el estudio en que se basa la RfC porque, aunque el estudio documenta las relaciones de concentración- respuesta de efectos sobre el SNC, en una población relativamente pequeña de trabajadores, los resultados son consistentes con otros estudios que muestran efectos centrales en poblaciones de trabajadores expuestos crónicamente; confianza media-alta en bases de datos debido a que no están disponibles los estudios en animales de laboratorio crónicos que tratan resultados no cancerosos, aunque una serie de estudios de exposición humana respalda la elección de efecto crítico; y, en consecuencia, la confianza media en la RfC. (5)

- La dosis de referencia (RfD) para el estireno es de 0.2 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/d) con base en los glóbulos rojos y efectos en hígado en perros. (5)
- El EPA tiene confianza media en el estudio principal en el que se basa la RfD, ya que estaba bien hecho y los niveles de efecto parece razonables, pero el pequeño número de animales/sexo/dosis evita una mayor confianza; confianza media en base de datos ya que ofrece un fuerte apoyo, pero carece de un estudio crónico a largo plazo, de buena fe, y, por consiguiente, confianza media en la RID. (5)

Efectos de Reproducción/del Desarrollo

- Los estudios en humanos no han reportado un aumento en los efectos del desarrollo en mujeres quienes trabajan en la industria del plástico, mientras que se reportó una frecuencia aumentada de abortos espontáneos y frecuencia reducida de nacimientos en un estudio sobre los efectos del estireno en la reproducción en humanos. Sin embargo, estos estudios no son concluyentes debido a la falta de datos de exposición y factores de confusión. (1,2).
- Los estudios en animales no han reportado efectos en la reproducción o del desarrollo a partir de exposición a inhalación de estireno, (1)
- Se han observado tumores en el pulmón en la descendencia de los ratones expuestos oralmente.

Riesgo de Cáncer

- Varios estudios epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre la exposición a estireno y un aumento en el riesgo de leucemia y linfoma. Sin embargo la evidencia no es concluyente debido a múltiples exposiciones químicas e información inadecuada sobre los niveles y duración de la exposición. (1,2,7,12)
- Los estudios de cáncer en animales han producido resultados variables y proporcionan evidencia limitada de la carcinogenicidad. (7)
- El IARC ha clasificado el estireno como un Grupo 2B, posiblemente carcinógeno para humanos. (12)
- El óxido de estireno es un metabolito reactivo del estireno y muestra resultados carcinogénicos positivos en bioensayos de exposición oral. Se ha detectado óxido de estireno en trabajadores expuestos al estireno. El IARC ha clasificado este metabolito como un Grupo 2A, probable carcinógeno humano. (7,12)
- El EPA no tiene una clasificación de carcinógeno para el estireno; el producto químico actualmente está siendo sometido a una revisión del Sistema de Información de Riesgo Integrado (IRIS) de EPA para establecer dicha clasificación. (5)

Propiedades Físicas

- El estireno es un líquido incoloro que tiene un olor dulce. (1)
- El umbral de olor para el estireno es 0.32 partes por millón (ppm). (6)



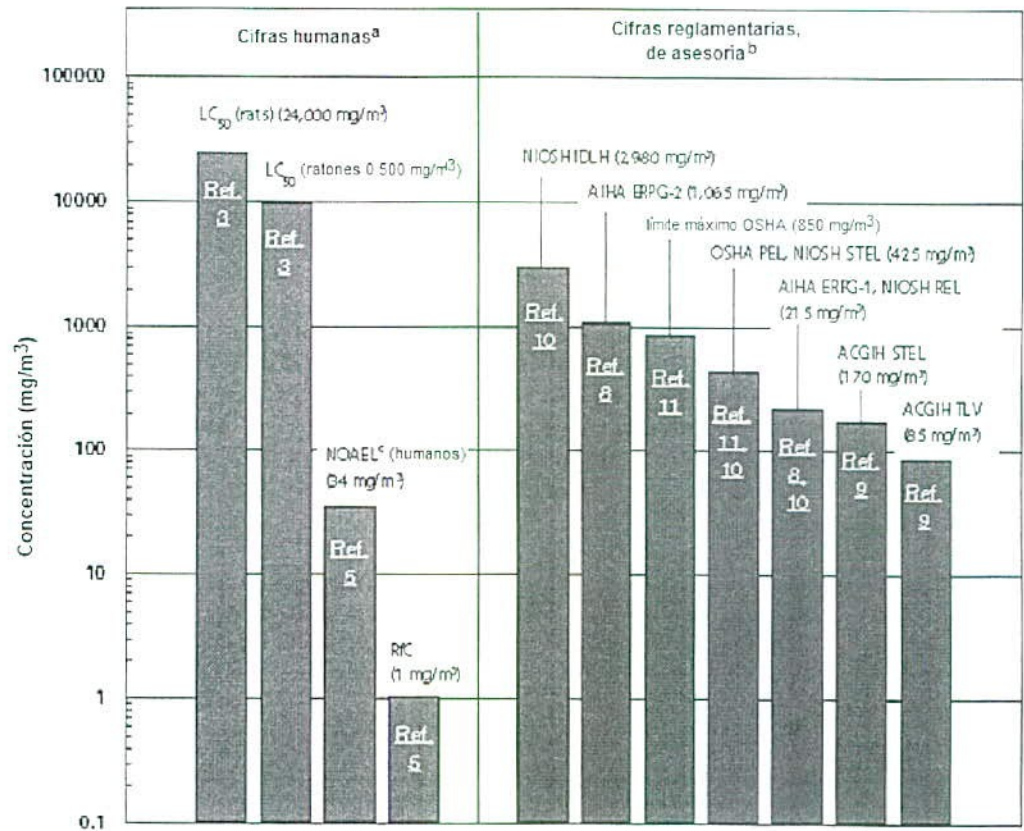
- La fórmula química para el estireno es C_8H_8 , y el peso molecular es 104.16 g/mol (1)
- La presión del vapor para el estireno es 5 mm de Hg a 20° C, y su coeficiente de partición de octanol/agua ($\log K_{ow}$) es 2.95. (1)

Factores de Conversión:

Para convertir concentraciones en aire (a 25° C) desde ppm hasta mg/m^3 : $mg/m^3 = (ppm) \times (\text{peso molecular del compuesto}) / (24.45)$. Para estireno: 1 ppm = 4.26 mg/m^3

Datos de Salud de Exposición de Inhalación

Estireno



AIHA ERPG- Guías de planeación de respuesta a emergencia de la Asociación de Higiene Industrial. El ERPG 1 es la máxima concentración en aire por debajo de la cual se considera que casi todos los individuos podrían estar expuestos hasta una hora sin experimentar diferentes efectos de salud adversos transitorios leves o percibir un olor claramente desagradable definido; el ERPG 2 es la máxima concentración en aire por debajo de la cual se considera cercana a la que todos los individuos podrían estar expuestos hasta una hora sin experimentar o desarrollar efectos serios de salud irreversibles que pueden perjudicar su capacidad para tomar medidas de protección.

ACGIH STEL - Conferencia Americana del límite de exposición a corto plazo de los Higienistas Gubernamentales e Industriales; 15 minutos de exposición TWA que no se debe exceder en ningún momento durante un día de trabajo.

ACGIH TLV – El valor límite umbral de la ACGIH se expresa como un promedio ponderado de tiempo, la concentración de una sustancia a la cual la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos sin efectos adversos.

LC₅₀ (Concentraciones Letales 50) - Una concentración calculada de un producto químico en el aire a la que se espera que la exposición durante un período específico de tiempo provoque la muerte del 50% de una población animal experimental definida.

NIOSH IDLH - Peligro inmediato para la vida o la concentración de salud del Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional; el NIOSH recomienda límites de exposición para asegurar que un trabajador pueda escapar de una situación de

exposición que probablemente pueda provocar la muerte o efectos de salud adversos permanentes inmediatos o retardados o evitar el escape del ambiente.

NIOSH REL - Límite de exposición recomendado por NIOSH; límite de exposición recomendado por NIOSH de un promedio ponderado de tiempo de 8 o 10 h de exposición o límite máximo.

NIOSH STEL - Límite de exposición a corto plazo recomendado por NIOSH; una exposición TWA de 15 minutos que no se debe exceder en ningún momento durante el día de trabajo.

NOAEL – No se observa nivel de efecto adverso.

Límite máximo OSHA - valor del límite máximo de exposición permisible de la Administración de Salud y Salud Ocupacionnal, concentración de una sustancia que no se debe exceder en ningún momento.

OSHA PEL - Límite de exposición permisible de OSHA expresado como un promedio ponderado de tiempo; la concentración de una sustancia a la que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos sin efectos adversos promediados durante un día de trabajo normal de 8 horas o semana de trabajo de 40 horas.

Los valores de salud y reglamentarios mencionados en esta hoja de datos se obtuvieron en diciembre de 1999.

^aCifras de salud son cifras toxicológicas de las pruebas con animales o valores de evaluación de riesgos elaborados por PA.

^bCifras reglamentarias son los valores que se han incorporado en las regulaciones Gubernamentales, mientras que las cifras de asesoría son valores no reglamentarios proporcionados por el Gobierno u otros grupos como asesoramiento. Las cifras OSHA son reguladoras, mientras que las cifras NIOSH, ACGIH, y AIHA son de asesoramiento.

^cEste NOAEL es del estudio crítico utilizado como base para la EPA RfC.

Referencias

1. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). *Toxicological Profile for Styrene*. Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Atlanta, GA. 1992.
2. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Banco de Datos de Sustancias Peligrosas (Base de Datos en línea HSDB). Programa de Información Toxicológica Nacional, Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, MD. 1993.
3. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Registro de Efectos Tóxicos de Sustancias Químicas (RTECS, base de datos en línea). Programa de Información Toxicológica Nacional, Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, MD. 1993.
4. E.J. Calabrese and E.M. Kenyon. *Air Toxics and Risk Assessment*. Lewis Publishers, Chelsea, MI. 1991.

5. Agencia para la protección Ambiental de los Estados Unidos. *Integrated Risk Information System (IRIS) on Styrene*. Centro Nacional para la Evaluación Ambiental, Oficina de Investigación y Desarrollo, Washington, DC. 1999.
6. J.E. Amoore and E. Hautala. Olor como una ayuda para la seguridad química: umbrales de olor comparados con volatilidades y valores límites de umbral para 214 productos químicos industriales en dilución de aire y agua. *Journal of Applied Toxicology*, 3(6):272-290. 1983.
7. Memorando de Robert J. Huggett, PhD, AA para la Oficina de Investigación y Desarrollo para Mary D. Nichols, AA para Aire y Radiación, US EPA, sobre Clasificación de Estireno. Julio 19, 1995. Disponible en Expediente o. A-91-64, teléfono 202-260-7548, y en la Red de Transferencia de Tecnología BBS, número de módem 919-541-5742, TELNET ttnbbs.rtpnc.epa.gov.
8. Asociación de Higiene Industrial Americana (AIHA). *The AIHA 1998 Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Level Guides Handbook*. 1998.
9. Conferencia Americana de Higienistas Gubernamentales Industriales (ACGIH). *1999 TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH. 1999.

10. Instituto Nacional yde Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH). Pocket Guide to Chemical Hazards. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Servicio de Salud Pública, Centros para Control y Prevención de Enfermedades. Cincinnati, OH. 1997.
11. Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA). Estándares de Seguridad y Salud Ocupacional, Sustancias Tóxicas y Peligrosas. *Code of Federal Regulations* 29 CFR 1910.1000. 1998.
12. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volúmenes 1 a 42. Suplemento 7*. Organización Mundial de la Salud. Lyon, Francia. 1987.