

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 N°
BOGOTÁ 8, C

Superintendencia de Industria y Comercio



No. 08-068326- -00007-0000

Fecha: 2010-10-08 17:16:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

Teléfono: 3611
550
314
43

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 449

Referencia : Expediente No. 08.068.326
Asunto : Solicitud de patente para: "Polímero no toxico, no biodegradable y biocompatible útil para composiciones farmacéuticas con nanopartículas".
Solicitante : FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD
Fecha de solicitud : Julio 3 de 2008.

1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante **FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD**, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, representada por el doctor José Luis **REYES VILLAMIZAR**, contra la solicitud de patente para la invención "Polímero no toxico, no biodegradable y biocompatible útil para composiciones farmacéuticas con nanopartículas" que se tramita en el expediente de la referencia.

2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El oficio No. 8862, en el cual su 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 16 de julio de 2010. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

3. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, y en consecuencia solicito se declare infundada la oposición presentada y se otorgue el privilegio de patente para la invención "Polímero no toxico, no biodegradable y biocompatible útil para composiciones farmacéuticas con nanopartículas" a nombre de la sociedad **FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD**, tramitada bajo el expediente 08.068.326.

4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

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

4.1 En primer lugar, la parte opositora señala que las reivindicaciones 10 a 34, 57 a 65, 92 y 93 se refieren a características inherentes a la utilidad del polímero reivindicado. Adicionalmente, señala que las reivindicaciones 105 a 107 se refieren a métodos de tratamiento los cuales no son patentables en Colombia.

4.2 Con respecto a la novedad y el nivel inventivo, el opositor señala que el uso de nanopartículas como vehículos farmacéuticos, es una práctica que se reconoce con anterioridad, lo cual se puede evidenciar en diversas publicaciones.

4.4 Seguidamente, la parte opositora concluye que el polímero descrito en la presente solicitud carecen de novedad y nivel inventivo por cuanto de acuerdo con el opositor las características del polímero reivindicado ya se habían descrito en la publicación internacional WO/2001/021174 y ya se habían aplicado para formular fármacos anticancerígenos como el paclitaxel y otros derivados del taxano.

5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación, me permito presentar a consideración de este Despacho, las razones que demuestran que es procedente otorgar privilegio de patente a la invención solicitada por mi representada en este asunto, toda vez que no es anticipada por los documentos del estado del arte citados por los apoderados de las partes opositoras como sustento de sus pretensiones.

Señalan las partes opositoras que la invención solicitada no cumple con los requisitos de novedad y de nivel inventivo, presupuestos establecidos en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, las cuales disponen:

“Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Pues bien, en cuanto al requisito de novedad, es pertinente destacar lo señalado en el Manual Andino de Patentes página 65, en el cual se señala:

“para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica **que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica.” (Negrilla fuera del texto).

Asimismo, en cuanto al requisito de nivel inventivo, es pertinente destacar lo señalado por este mismo Manual con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

“La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)”. (Negrita fuera del texto). De esta manera, es claro que para la evaluación de novedad y nivel inventivo respectivamente, los documentos citados deben revelar explícitamente todas las características técnicas de la invención y adicionalmente revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas e inventivas frente a los documentos citados por las partes opositoras. Veamos:

De acuerdo con la parte opositora, los siguientes documentos afectan la patentabilidad de la presente invención:

- WO 2001/21174 (D1);

- PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art. Bala I, Hariharan S, Kumar MN (D2) (Abstract);

- Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. (D3);

- Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications. Pinto-Alphandary H, Andreumont A, Couvreur P.- (D4) (Abstract)

- Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agent. Leroueil-Le Verger M, Fluckiger L, Kim YI, Hoffman M, Maincent P. (D5) (Abstract)

- Nanoparticles as carriers for growth hormone releasing factor; J.L. Grangier, M. Puygrenier, J.C. Gautier and P. Couvreur: (D6) (Abstract)

- Nanoparticle Technology for Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier. P.R. Lockman, R.J. Mumper, M.A. Khan and D.D. Allen: (D7)

- Enhanced ocular anti-inflammatory activity of ibuprofen carried by an Eudragit RS100 nanoparticle suspension. Bucolo C, Maltese A, Puglisi G, Pignatello R: (D8) (Abstract)

Ahora bien, la presente invención hace referencia a un polímero biocompatible y no biodegradable de alta pureza, en su mayor parte libre de contaminantes monoméricos, y a un proceso para su preparación. Asimismo, la presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas de fármacos escasamente hidrosolubles o compuestos en forma de nanopartículas que utilizan el polímero de la presente invención.

En el campo médico, los polímeros son utilizados como implantes o materiales de soporte, como órganos artificiales, implantes vasculares, lentes intraoculares, articulaciones artificiales, prótesis mamarias, material de sutura, terapia extracorporal y otros materiales de soporte tales como aquellos usados en hemoperfusión, oxigenadores sanguíneos, catéteres, tubos de venoclisis, material de curación para heridas y quemaduras, tablillas, lentes de contacto, etc. En el campo farmacéutico, los polímeros han sido utilizados particularmente en el desarrollo de sistemas de descarga de nanopartículas y en sistemas de liberación controlada. Se están haciendo amplios estudios para obtener dianas farmacológicas con sistemas de descarga en el sitio deseado. Además, los polímeros han sido de gran utilidad en otras aplicaciones, como parches de dosis transdérmica, microesferas, bioprocesos como enzimas e inmovilización celular, etc.

Entre tales aplicaciones, se han realizado estudios más extensos acerca de los sistemas de nanopartículas para la descarga de fármacos y los portadores nanométricos de los fármacos con superficies hidrofílicas, especialmente se han estudiado aquellos compuestos de dos regiones esféricas concéntricas de micelos poliméricos (un núcleo densamente provisto de material hidrofóbico responsable de capturar un fármaco o compuesto hidrofóbico) y una cubierta exterior hecha de material hidrofílico. Se ha descubierto que tales sistemas evaden el reconocimiento y aprovechan los sistemas reticuloendoteliales para así poder circular en la sangre por mucho tiempo. Además, debido a su tamaño extremadamente pequeño (un micelo polimérico generalmente consiste en varios cientos de bloques de copolímeros y tienen un diámetro de 20 a 50 nm), las partículas se "extravasan" en los sitios patológicos, tales como tumores sólidos a través de mecanismos pasivos de rastreo.

Sin embargo, la desventaja con los micelos poliméricos es que todos utilizan tanto polímeros naturales como sintéticos, los cuales son biodegradables. Se puede mencionar que los polímeros biodegradables son capaces de influir en el patrón de liberación de fármacos así como en la cinemática de liberación del fármaco administrado, sin embargo, no son particularmente preferidos para los sistemas de liberación de fármacos porque:

- a) Tienen una vida media plasmática baja debido a su rápida captura por parte del sistema de células fagocíticas mononucleadas (SFM);
- b) Carecen de respuesta a cambios fisiológicos;
- c) Carecen de cinemática de liberación del fármaco constante, lo cual puede ocasionar desperdicio económico y terapéutico del fármaco así como otros efectos secundarios; y
- d) Pueden incrementar la toxicidad o la inmunogenicidad, ya que el encapsulamiento de fármacos proteínicos incluyen solventes orgánicos, los cuales pueden provocar la desnaturalización de las proteínas.

A este respecto, es importante resaltar que a pesar de que la técnica de diafiltración o de ultrafiltración se aplica a diversas purificaciones, con anterioridad a la presente solicitud no se habían aplicado en el campo de los polímeros.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de un polímero biocompatible y no biodegradable de alta pureza, sustancialmente libre de contaminantes monoméricos. Los presentes inventores han encontrado que un polímero que comprende una unidad monomérica de Nipam (N-isopropylacrylamide) y VP (vinilpirrolidona o 1-vinylpyrrolidin-2-ona) puede ser obtenido, en donde la cantidad de los respectivos contaminantes monomérica individuales en el polímero obtenido se encuentran por debajo de los límites tóxicos prescritos. El polímero que tiene las características deseadas se podría obtener a través de un método altamente selectivo, que comprende someter una solución acuosa que contiene el polímero obtenido por polimerización de Nipam, VP y MPEG a un paso de dia-filtración o ultrafiltración. En particular, el polímero se compone de las tres unidades monoméricas seleccionadas de Nipam, VP y MPEG en donde las cadenas de polímero están interconectadas con la reticulación del agente, que no contiene ningún grupo sulfhidrilo o puentes disulfuro.

Un estudio comparativo de datos de los contaminantes monoméricos contenidos en el polímero obtenido por el procedimiento descrito en el estado de la técnica (la utilización de la diálisis vis-à-vis utilizando dia-filtración) se proporciona en el cuadro II de la presente invención. De la tabla comparativa, es evidente que los contaminantes monoméricos obtenidos por el procedimiento de la diálisis es mayor que los obtenidos por el proceso de dia-filtración.

Además, se constató que el polímero de la presente invención, es de alta pureza y prácticamente exento de contaminantes monoméricos y adicionalmente es biocompatible, no biodegradable, seguro, no tóxico y en consecuencia es particularmente útil en la preparación de composiciones farmacéuticas, que comprendan dicho polímero en forma de nanopartículas, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, que a su vez sean seguros y menos tóxicos para los humanos / animales.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior procederemos a continuación a demostrar por que los documentos citados por el opositor no afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud de patente:

Inicialmente debemos manifestar que la oposición formulada a la presente invención no cumple con los requisitos de forma que hagan aceptable el inicio de este tipo de trámites en la medida que la misma se limita a enumerar una larga lista de documentos, sin indicar cuál es el efectivamente relevante para el estudio de novedad o nivel inventivo por tratarse del documento más cercano del estado del arte, sin análisis de fondo alguno sobre los mismos y frente a la invención, para llegar a conclusiones no sustentadas desde el punto de vista de patentes con respecto a la real ausencia de los requisitos de patentabilidad.

Es claro que existen diversos documentos que se pueden de alguna manera relacionar con la invención pero, quien conoce la metodología de un examen de novedad y/o nivel inventivo no puede creer que todos ellos sean en efecto relevantes para llevarlo a cabo.

El documento WO 2001/21174 (D1) enseña formulaciones farmacéuticas de paclitaxel, sus derivados o análogos atrapado en las nanopartículas de micelas co-poliméricas, un proceso para la preparación de la misma y el uso de los mismos. Un objeto importante de D1 es un proceso para la preparación de formulaciones de nanopartículas de micelas poliméricas cargado con paclitaxel, en solución acuosa, que puede ser acuosa diluida con líquidos intravenosos. De acuerdo con D1, las nanopartículas de micelas de co-polímeros se forman por la reacción / polimerización de los monómeros en la mezcla de reacción. Las cadenas de polímeros se forman al azar y luego se reticulan entre sí con la ayuda de un agente de entre-cruzamiento. El tamaño compacto de la red formada por las reticulaciones tiene una influencia directa en la captura del fármaco y por consiguiente, en la liberación del fármaco de estas nanopartículas. La combinación preferida de monómeros anfífilos es vinilpirrolidona acrilamida y N-isopropil en la proporción molar de 10-

50:50-90. Otra combinación preferida de monómeros anfifílicos es vinilpirrolidona, N-isopropil acrilamida y monoéster del polietilén glicol.

Sin embargo, a diferencia de la presente solicitud, en ninguna parte D1 enseña un polímero biocompatible y no biodegradables de alta pureza, sustancialmente libre de contaminantes monoméricos o un proceso para la preparación del mismo. El método de síntesis de los copolímero para la preparación de las nanopartículas en D1 es un método convencional.

A este respecto, es importante resaltar que lo que caracteriza la presente invención es que el polímero reivindicado está sustancialmente libre de contaminantes monoméricos y se logra mediante el proceso de preparación del polímero por dia-filtración o ultrafiltración. En contraste, D1 se dirige a una formulación que contiene nanopartículas de micelas poliméricas que contienen un medicamento seleccionado de paclitaxel, un derivado o sus análogos físicamente atrapados en él, paclitaxel, un alcohol, un co-polímero, un tensioactivo aniónico, un agente buffer y un líquido acuoso por vía intravenosa diluyendo mientras que la presente invención está dirigida a un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionados entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG, entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos.

Así entonces, es claro que el documento D1 no afecta la novedad de la presente invención toda vez que no revela todas las características esenciales del polímero acá reivindicado.

De acuerdo con D2, las nanopartículas actúan como portadores de varias clases de drogas como agentes contra el cáncer, antihipertensivos, inmunomoduladores, hormonas y macromoléculas como los ácidos nucleicos, proteínas, péptidos y anticuerpos. Asimismo, en dicho documento los diferentes métodos utilizados para la preparación de nanopartículas con sus ventajas y limitaciones han sido discutidos. El problema allí planteado es la necesidad de proporcionar estabilidad de las nanopartículas después de su preparación, que está siendo dirigida por liofilización utilizando diferentes clases de lioprotectores.

Ahora bien, las nanopartículas se pueden diseñar para la entrega de ubicación específica de los medicamentos. La capacidad de focalización de las nanopartículas es influenciada por el tamaño de las partículas, carga superficial, por modificación de superficie, e hidrofobicidad. Por último, el rendimiento de las nanopartículas en vivo se ve influenciada por las características morfológicas, la química de superficie y peso molecular. El diseño cuidadoso de estos sistemas de entrega con respecto a la liberación y la vía de administración puede resolver algunos de los problemas que enfrentan las nuevas clases de moléculas activas.

Sin embargo, no hay enseñanza para proporcionar un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionados de 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG) entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos.

D3 se dirige a nuevos métodos para la entrega de terapias, tanto antiguos como nuevos, con un enfoque en las formulaciones de nanopartículas. De acuerdo con D3, las nanopartículas suelen ser asimiladas por el hígado, el bazo y otras partes del sistema retículo endotelial (RES), en función de las características de su superficie.

Las partículas con más superficies hidrofóbicas preferentemente serán absorbidas por el hígado, seguido por el bazo y los pulmones. Nanopartículas hidrofílicas (35 nm de diámetro) como las preparadas a partir de polivinil pirrolidona, presentan menos del 1% de captación por el bazo y el hígado y 8 horas después se observa que entre el 5-10% sigue circulando en el torrente

sanguíneo. Sin embargo, las nanopartículas preparada de 50% PNVP y 50% N-isopropil de acrilamida (45 o 126 nm de diámetro) mostraron captación preferente en el hígado.

Sin embargo, en D3 no hay ninguna indicación de la calidad del polímero y/o de su pureza, ni al proceso de preparación del mismo utilizando diafiltración y/o ultrafiltración.

D4 se refiere a tecnologías actuales para aumentar la biodisponibilidad de los antibióticos de los liposomas y nanopartículas. Sin embargo, D4 en ninguna parte enseña un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionados de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos.

D5 se refiere a la isradipina, un agente antihipertensivo encapsulado por el método de nano precipitation con polímeros como el poli (epsilon-caprolactona), poli (D, L-láctico), y poli (D, L-láctico-co-glicólico). El diámetro promedio de las nanopartículas oscila entre 110 nm a 208 nm. Las suspensiones coloidales muestran un perfil de liberación sostenida en comparación con el perfil de liberación de fármaco de isradipina en una solución de PEG. Los resultados de esta investigación sugieren que estas nanoesferas puede administrarse por vía oral. Asimismo, D6 se relaciona con un método para la identificación de factores, que deben ser considerados para permitir el desarrollo exitoso de la hormona de crecimiento.

Sin embargo, los documentos D5 y D6 al igual que el documento D4, en ninguna parte enseñan un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionados de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos, como si lo hace la presente solicitud de patente.

D7 se dirige al estudio de suministro de fármacos a través de la barrera hematoencefálica por nanopartículas. De acuerdo con D7, las nanopartículas pueden variar en los tipos de polímeros, surfactantes y estabilizantes utilizados en su proceso de fabricación. Los métodos de producción primaria revelados en dicho documento son: polimerización en emulsión, polimerización interfacial, la evaporación y desolvatación de disolvente. Se ha demostrado que las nanopartículas pueden atravesar la barrera intacta por difusión pasiva y la endocitosis mediada por un receptor. Una vez que las nanopartículas BBB transportador de orientación está en el cerebro, una lenta liberación controlada del fármaco se produce, dirigido a los tejidos del SNC y evitar otros órganos, lo que debería reducir la toxicidad del sistema periférico.

Sin embargo, la presente invención se refiere a un polímero y al proceso para la preparación del mismo que comprende tres unidades monoméricas, seleccionadas de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza **y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos.**

El propósito de D8 es investigar el perfil farmacodinámico ocular de un sistema de nanopartículas de polímeros cargados con ibuprofeno sódico en comparación con una solución acuosa de lisinato de ibuprofeno cuando se aplica por vía tópica. Según D8, la inflamación ocular se provoca por la aplicación tópica araquidonato de sodio. La inflamación se cuantificó con la prueba de Draize. El nivel de proteína y el número de leucocitos polimorfonucleares se evaluaron al cabo de 2 horas de la instilación del araquidonato. La concentración de ibuprofeno se evaluó mediante análisis de HPLC. Las propiedades físico-químicas de las nanopartículas también fueron evaluadas. Se encontró que la formulación de nanosuspensión IBU-RS redujo significativamente los signos

principales de la inflamación ocular, así como el nivel de proteína y el número de leucocitos polimorfonucleares en comparación con la formulación IBL. El perfil farmacológico de la formulación tópica de nanosuspensión IBU-RS descrito en este documento indica que la dispersión de la droga dentro de las nanopartículas de polímeros RS aumento la biodisponibilidad ocular y su actividad farmacológica.

Sin embargo, no hay enseñanza para proporcionar un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionados de 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG) entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos.

Por lo tanto, ninguna de las técnicas anteriores anticipa la presente invención. Además no hay ninguna indicación o la motivación para llegar a un polímero sustancialmente libre de contaminantes tóxicos monoméricas, como si lo hace la presente solicitud.

De lo anterior, es claro que D1 no revela explícitamente todas las **características técnicas esenciales de la formulación revelada** en la presente solicitud, de tal manera que dicho documento no debe ser considerado una anterioridad válida capaz de afectar la novedad del mismo.

De tal manera que, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas por la parte opositora no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseña las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el compuesto acá reivindicado.

En todo caso, nos permitimos reiterar que no podemos estar de acuerdo con la metodología adelantada para determinar el nivel inventivo de la presente invención por cuanto la parte opositora **LAFRANCOL S.A.** no especifica claramente cómo las enseñanzas divulgadas en los documentos citados llevarían a una persona versada en la materia a obtener las formulaciones reivindicadas en la presente solicitud de patente.

Así entonces, 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 del artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y por tanto, las pretensiones de las opositoras no son de recibo en el presente caso.

5.2 Modificación de una solicitud en trámite.

De otro lado, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 47 reivindicaciones como sustituto del originalmente presentado. En este nuevo pliego reivindicatorio, las reivindicaciones 10-12, 14-33, 57-59, 61, 63-65, 66-84, 94, 103 y 105 y sus reivindicaciones dependientes han sido eliminadas.

6. PETICIONES

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

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

6.2 Declarar que el invento titulado **"Polímero no toxico, no biodegradable y biocompatible útil para composiciones farmacéuticas con nanopartículas"** para el cual mi representada 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.

7. NOTIFICACIONES

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

8. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 47 reivindicaciones.
- Recibo por 37 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$962.000.00.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones.

Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
C.C. N° 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO 17342-264-001-6
COLO 16595-841-001-2
COLO-17342-845-001-4
MGM\MGM\ID-180039\WPC17342
No. M-2010-180039\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud							
2 SOLICITANTE	Nombre: FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de India. Dirección: 310 Som Datt Chambers-1, Bhikaji Cama Place, New Delhi 110066, India Domicilio: New Delhi, India Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____						
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>						
4	Número de expediente: <u>08.068.326</u>							
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 47 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.							
6	<table><tr><td>Comprobante de pago No. <u>10-83,131</u></td><td>Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No. <u>10-83,184</u></td><td>Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No. <u>10-83,185</u></td><td>Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u></td></tr></table>		Comprobante de pago No. <u>10-83,131</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-83,184</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-83,185</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>
Comprobante de pago No. <u>10-83,131</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>							
Comprobante de pago No. <u>10-83,184</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>							
Comprobante de pago No. <u>10-83,185</u>	Fecha: <u>5 de octubre de 2010</u>							

Anexos

7

☐

Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.

☒

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por 37 reivindicaciones por \$962.000.00.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐

Copia auténtica de la Sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor EMILIO FERRERO.

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

REIVINDICACIONES:

1. Un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionadas de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y en su mayor parte libre de los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos.

2. Un polímero compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionado de 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con un derivado bifuncional del vinilo, de alta pureza y con los contaminantes monoméricos tóxicos respectivos en cantidades menores a 0.001%.

3. Un polímero de alta pureza según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el agente bifuncional de entrecruzamiento de vinilo es N,N'-metilen-bisacrilamida (MBA).

4. Un polímero de alta pureza según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que contiene 1-vinilpirrolidona (VP) tóxica en cantidades menores a 0.001%.

5. Un polímero de alta pureza según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que contiene N-isopropilacrilamida (NIPAM) tóxica en cantidades menores a 0.001%.

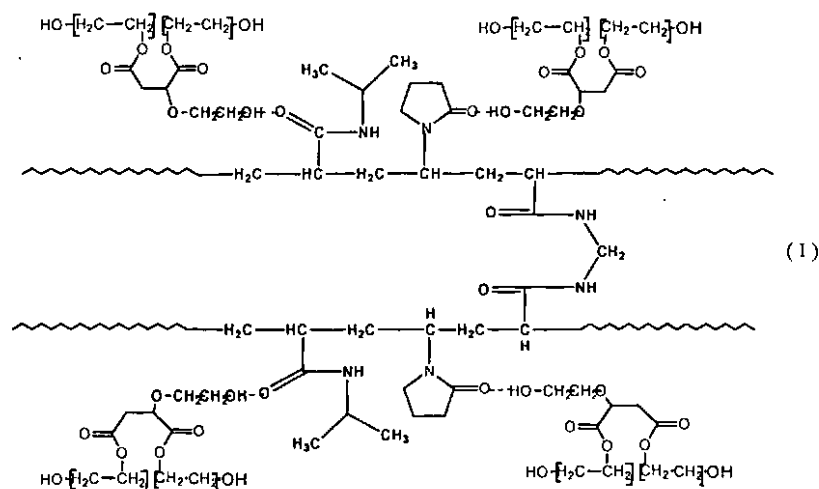
6. Un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la proporción en peso de los monómeros NIPAM:VP está entre 55:22 y 65:35.

7. Un polímero según la reivindicación 6, donde la proporción en peso de los monómeros NIPAM:VP está entre 58:32 y 62:28.

8. Un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la proporción en peso de los monómeros (NIPAM + VP):MPEG está entre 90:10 y 95:5.

9. Un polímero según la reivindicación 8, en donde la proporción en peso de los monómeros (NIPAM + VP):MPEG está entre 80:20 y 95:5.

10. Un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, con la estructura siguiente en su formula (I):



11. Un polímero marcado con [^{14}C]-, el cual está compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionadas de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con N,N'-metilen-bis-acrilamida (MBA).

12. Un polímero marcado con [^{14}C]-, el cual está compuesto de tres unidades monoméricas, seleccionadas de entre 1-vinilpirrolidona (VP), N-isopropilacrilamida (NIPAM) y éster de anhídrido maleico y polietilenglicol (MPEG), entrecruzado con N,N'-metilen-bis-acrilamida (MBA).

13. Un polímero marcado con [^{14}C]- de alta pureza según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, donde la proporción en peso de los monómeros NIPAM:VP está entre 55:22 y 65:35 y la proporción de monómeros (NIPAM+VP):MPEG está en la proporción de 90:10 y 95:5.

14. Un polímero marcado con [^{14}C]- de alta pureza según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, donde la proporción en peso de los monómeros NIPAM:VP está entre 58:32 y 62:28 y la proporción de monómeros (NIPAM+VP):MPEG está en la proporción de 80:20 a 95:5.

15. Un proceso de preparación de un polímero de alta pureza y en su mayor parte libre de sus respectivos contaminantes monoméricos tóxicos y el cual contiene contaminantes monoméricos en cantidades menores a 0.001%, según las reivindicaciones 1 y 2, en donde dicho proceso de preparación incluye estos pasos:

i) disolver cantidades apropiadas de los tres monómeros, NIPAM, VP y MPEG en agua;

ii) agregar en forma sucesiva a la solución del paso i) las cantidades apropiadas de un agente de entrecruzamiento y un activador;

iii) bombear un gas inerte en la solución del paso b) durante un periodo de entre 30 a 60 minutos;

iv) agregar de una cantidad apropiada de un activador y un iniciador de polimerización a la solución del paso iv);

v) realizar la polimerización de la solución del paso iv) a una temperatura de entre 25°C y 45°C, bajo una atmósfera de un gas inerte durante 3 a 6 horas;

vi) someter la solución del paso v) a filtración a través de filtros previamente esterilizados y recolectar el filtrado;

vii) someter el filtrado del paso vi) al proceso de diafiltración y recolectar el filtrado;

viii) de manera opcional, someter el filtrado del paso vii) a un paso adicional de diafiltración y recolectar el filtrado; y

ix) de manera opcional, someter el filtrado de los pasos vii) u viii) al proceso de liofilización para obtener polvo liofilizado del polímero.

16. Un proceso según la reivindicación 15, en donde la proporción de los monómeros NIPAM:VP está entre 55:22 y 65:35 y la proporción en peso de los monómeros (NIPAM+VP):MPEG está entre 90:10 y 95:5.

17. Un proceso según la reivindicación 15, donde la proporción de los monómeros NIPAM:VP está entre 58:32 y 62:28 y la proporción en peso de los monómeros (NIPAM+VP):MPEG está entre 80:20 y 95:5.

18. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el agente de entrecruzamiento es un derivado bifuncional del vinilo.

19. Un proceso según la reivindicación 18, en donde el derivado bifuncional del vinilo es N,N'-metilen-bis-acrilamida.

20. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el agente de entrecruzamiento se utiliza en cantidades que van de 1.3 a 1.5% p/p del contenido monomérico total.

21. Un proceso según la reivindicación 20, en donde el agente de entrecruzamiento se utiliza en cantidades que van de 1.35 a 1.4% p/p del contenido monomérico total.

22. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el activador se selecciona de entre tetrametiletilen-diamina o sulfato de amonio ferroso, o una combinación de ambos.

23. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el activador se utiliza en cantidades que van de 15 a 18% p/p del contenido monomérico total.

24. Un proceso según la reivindicación 23, en donde el activador se utiliza en cantidades que van de 15 a 16% p/p del contenido monomérico total.

25. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el iniciador de la polimerización es por lo menos uno o más de los siguientes: compuestos de peróxido, como peróxido de diacilo, peróxido de benzoilo, peróxido de diacetilo, peróxidos de dialquilo, peróxido de butilo terciario y peróxido de amilo terciario o iniciadores de polimerización a base de nitrilo, como 2,2'-azo-bis- isobutironitrilo (AIBN) o iniciadores de la polimerización a base de sal inorgánica, como el perdisulfato de amonio o persulfato de amonio.

26. Un proceso según la reivindicación 25, en donde el iniciador de la polimerización es el perdisulfato de amonio o persulfato de amonio.

27. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el iniciador de la polimerización se utiliza en cantidades que van de 20 a 30% p/p del contenido monomérico total.

28. Un proceso según la reivindicación 27, en donde el iniciador de la polimerización se utiliza en cantidades que van de 23 a 25% p/p del contenido monomérico total.

29. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el gas inerte es argón o nitrógeno.

30. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el filtro previamente esterilizado que se utiliza en el paso v) es una membrana desechable de polietersulfona de 0.2 μm en cápsulas de filtrado de 1 pulg, con poros de un tamaño de 0.8 y 0.2 μm .

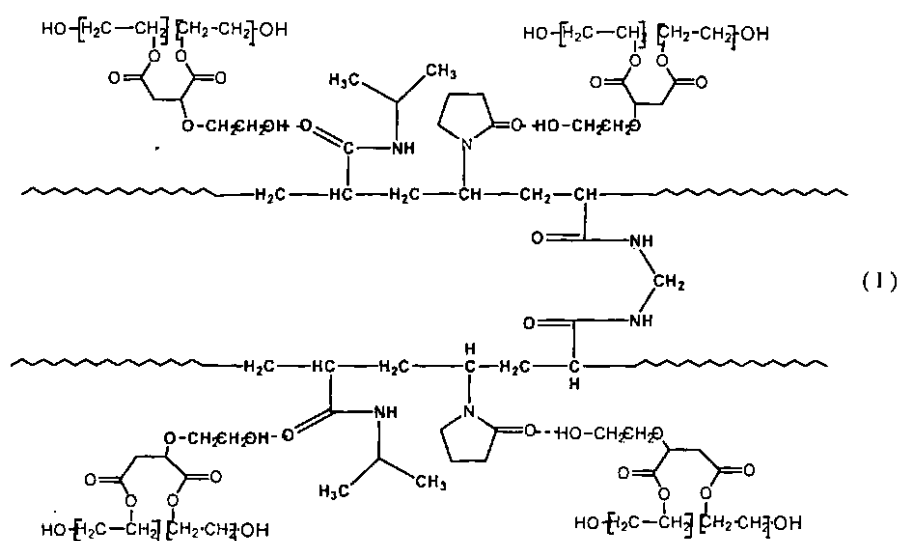
31. Un proceso según la reivindicación 15, en donde el equipo de diafiltración que se utiliza en los pasos vi) y vii) es

un dispositivo de diafiltración Proflux M12 fabricado por Millipore.

32. Un polímero obtenido según el proceso de la reivindicación 15, el cual contiene 1-vinilpirrolidona (VP) tóxica en menos de 0.001%.

33. Un polímero obtenido según el proceso de la reivindicación 15, el cual contiene N-isopropilacrilamida (NIPAM) tóxica en menos de 0.001%.

34. Un polímero obtenido según el proceso de la reivindicación 15, con la siguiente estructura en su fórmula (I):



35. Un polímero obtenido según el proceso de la reivindicación 15, con un valor $T_{1/2}$ (K10) de 0.152 ± 0.018 horas; un valor $T_{1/2}$ (∞) de 0.065 ± 0.014 horas; un valor $T_{1/2}$ (β) de 0.448 ± 0.0157 horas; un valor $C_{\text{máx}}$ de 82.96 ± 5.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$; un valor del área bajo la curva (AUC) de 18.29 ± 1.62 horas $\times$ $\mu\text{g}/\text{ml}$; un valor de tiempo de liberación (CL) de 54.67 ± 4.86 ml/h ; un valor de tiempo de retención media (MRT) de 0.465 ± 0.13 horas; y un valor del volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) de 25.43 ± 5.2 ml/h .

36. Una composición farmacéutica en forma de nanopartículas, la cual contiene un fármaco o compuesto escasamente hidrosoluble, un solvente hidromiscible, un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 y excipientes farmacéuticamente aceptables, todos contenidos en el líquido solvente y el cual es adecuado para su administración en pacientes que lo requieran.

37. Una composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde el líquido solvente se selecciona de entre agua, solución salina, soluciones de dextrosa al 5% y 10%, solución de dextrosa y cloruro de sodio, solución de lactato sódico, solución Ringer lactato, solución de manitol, manitol con dextrosa o solución de cloruro de sodio, solución Ringer, solución de cloruro de sodio, agua estéril para inyección y soluciones de electrolitos múltiples.

que comprenden combinaciones diversas de electrolitos, dextrosa, fructosa y azúcar invertido.

38. Una composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde el fármaco o compuesto escasamente hidrosoluble está contenido dentro de la cubierta polimérica en forma de nanopartículas.

39. Una composición farmacéutica según la reivindicación 38, en donde el tamaño de las nanopartículas está en la proporción de 30 a 150 nm.

40. Una composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde el polímero utilizado es de alta pureza, tiene la estructura de la fórmula (I), contiene monómeros de VP y NIPAM en cantidades menores a 0.001%; con crestas δ en 174, 76.6-77.6, 70.6, 41.6, 31.8 y 22.6 en su espectro NMR de ^{13}C ; con crestas δ en 1.14, 1.45, 1.63, 1.99, 2.36, 3.0, 3.23, 3.62-3.66, 3.72 y 3.97 en su espectro NMR de ^1H ; y con frecuencia de valores cm^{-1} de 3500, 3296, 2972-2933, 1546, 1387, 1367 y 1172-1129 en su espectro FT-IR.

41. Una composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde el polímero utilizado es de alta pureza, tiene la estructura de la fórmula (I); contiene monómeros de VP y NIPAM en cantidades menores a 0.001%; tiene un valor $T_{1/2}$ (K_{10}) de 0.152 $\square$ 0.018 horas; un valor $T_{1/2}$ (∞) de 0.065 ± 0.014 horas; un valor $T_{1/2}$ (β) de 0.448 ± 0.0157 horas; un valor $C_{\text{máx}}$ de 82.96 ± 5.11 $\mu\text{g/ml}$; un valor del área bajo la curva (AUC) de 18.29 ± 1.62 horas $\times$ $\mu\text{g/ml}$; un valor de tiempo de liberación (CT) de 54.67 ± 4.86 ml/h; un valor de tiempo de retención media (MRT) de 0.465 ± 0.13 horas; y un valor del volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) de 25.43 ± 5.2 ml/h.

42. Un proceso de preparación de la composición farmacéutica de fármacos o compuestos escasamente hidrosolubles en forma de nanopartículas según la reivindicación 36, el cual comprende los siguientes pasos:

i) preparación del fármaco/compuesto concentrado, que contiene la disolución del fármaco o compuesto escasamente hidrosoluble en un solvente hidromiscible adecuado o mezclas de estos;

ii) preparación de un concentrado líquido del polímero y excipientes farmacéuticamente aceptables, compuesto por los siguientes pasos:

a) primera adición, en una cantidad adecuada de agua para inyección, de la cantidad requerida de polímero de la fórmula (I), de alta pureza y en su mayor parte libre de contaminantes monoméricos, particularmente con un nivel de NIPAM y VP tóxico de $<0.001\%$, para obtener una solución;

b) adición de excipientes farmacéuticamente aceptables y de un amortiguador a la solución del polímero en agua;

iii) mezcla de la solución del paso ii-b) con un líquido solvente para obtener una solución clara;

iv) uso de una aguja con un diámetro interno de entre 0.305 a 0.356 mm, para agregar un volumen menor de solución del paso i) a la solución del paso iii) durante 4 segundos; o bien

v) uso de una aguja con un diámetro interno de entre 0.559 y 0.711 mm, para agregar un volumen mayor de la solución del paso i) a la solución del paso iii) durante 10 segundos;

vi) inyección de la solución del paso i) en la solución del paso iii), en donde la aguja de la jeringa a través de la cual se agrega la solución del paso i) permanece sumergida en la solución del paso iii); y

vii) de manera opcional, el recipiente que contiene la solución del paso iii) se mantiene en posición invertida durante la inyección de la solución del paso i).

43. Un proceso según la reivindicación 42, en donde los líquidos solventes son aquellos como los mencionados en la reivindicación 37.

44. Un proceso según la reivindicación 42, en donde el volumen menor de la solución según el paso iv) se refiere a un volumen de 1-5 ml de la solución del paso i).

45. Un proceso según la reivindicación 42, en donde el volumen mayor de la solución según el paso v) se refiere a un volumen de 10-15 ml de la solución del paso i).

46. Un proceso según la reivindicación 42, en donde los tamaños de las partículas de los fármacos o compuestos escasamente hidrosolubles atrapados en la cubierta polimérica de la composición farmacéutica obtenida se encuentran en la proporción de 30 a 150 nm.

47. La composición farmacéutica según la reivindicación 42, en donde el polímero utilizado es de alta pureza, tiene la estructura de la fórmula (I) y contiene monómeros de VP y NIPAM en cantidades menores a 0.001%, lo cual es seguro y no tóxico para su administración en humanos y animales.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,131
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-068326-00007-0000
Fecha: 2010-10-08 17:16:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

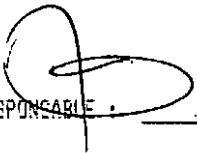
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17342-245-CQJ-4,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,184
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-068326-00007-0000
Fecha: 2010-10-08 17:16:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,089,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-11 EXAMEN DE PATENTIBILID	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

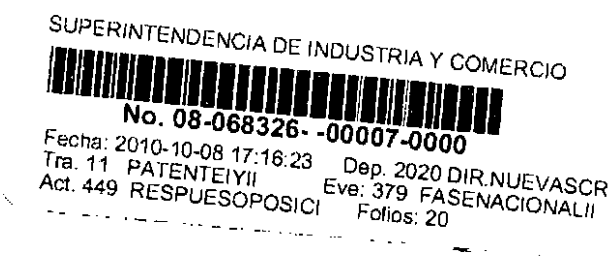
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17342-845-001-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,185
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010



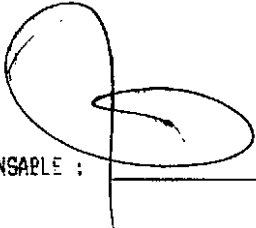
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

020: 17342-845-002-4