

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2016/0004921

Solicitud de registro de Patente de Invención denominada “UN NANOCOMPLEJO MICELAR CON UN POLIMERO ENLAZADO A UN FLAVONOIDE VIA ANILLO B”.

Solicitud PCT No. PCT/SG2015/050104.

Solicitante: AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 1687** que fue notificado el 16 de febrero de 2018.

1. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 6 del oficio No. **1687**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“El título no permite identificar el alcance de la invención comoquiera que los nanocomplejos de un polímero con un flavonoide conforman un sinnúmero de posibilidades que no encuentran sustento en la memoria descriptiva, razón por la cual se sugiere restringir el título a complejo nanomiceliales conformados por PEG TIOLEPIGALALOCATEQUINA- 3- GALATO-DOXORUBICINA/SUNITINIB’ ”

Con el objetivo de superar esta objeción, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud a:

**“UN NANOCOMPLEJO MICELAR CON UN POLIMERO ENLAZADO A UN
FLAVONOIDE VIA ANILLO B”**

Sobre lo anterior el solicitante indica que es suficiente incluir “*via anillo B*” para identificar el alcance de la invención. El solicitante indica amablemente que incluir “*PEG TIOLEPIGALALOCATEQUINA-3-GALATO-DOXORUBICINA/SUNITINIB*” en el título no sería adecuado debido a que dicho compuesto no está reclamado en todas las realizaciones de la invención.

Dado que la característica importante de la invención se basa en el anillo B del flavonoide unido al polímero, el título se modifica de acuerdo a dicha característica, y de esta forma las características de la invención están bien divulgadas a través del título modificado.

2. Respecto a la patentabilidad de la solicitud (Art 15 D 486 literal (d))

En el numeral 5 del oficio No. **1687**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones de las reivindicaciones:

“El objeto de las reivindicaciones 32-36 no es patentable de acuerdo con el Art citado. Cabe aclarar que aun cuando en el preámbulo de las cláusulas esté presente la expresión “El método de conformidad (...)” y esta dependencia se relaciona con el método de preparación del nanocomplejo, el objeto de las cláusulas 32-36 está orientado hacia un método de tratamiento mediante las expresiones “tratamiento del tumor”, “para la administración”, “una dosis de 1 a 80mg/Kg por día” y “es adecuado para un cáncer (...)” siendo estos elementos característicos de un método de tratamiento y de acuerdo con el artículo que precede este tipo de métodos constituyen una excepción a la patentabilidad”

Para superar esta objeción las antiguas reivindicaciones 32 a 36 fueron modificadas para reorientar su protección a una composición que no corresponde a un método de tratamiento y es materia patentable de acuerdo a la legislación colombiana.

Particularmente la antigua reivindicación 32, correspondiente a la nueva reivindicación 28, ha sido modificada con un nuevo preámbulo, “*una composición para tratar enfermedades*”, cuyo alcance no está excluido por las excepción a la patentabilidad.

Nótese que mencionar que la composición es para “*tratar enfermedades*” no significa que se esté reclamando el tratamiento sino que define el propósito de la composición que se reclama. El solicitante amablemente indica que la protección está dirigida enteramente a la composición y no al tratamiento.

Dado que el agente anticancerígeno debe tener un efecto antitumoral sobre una célula, la reivindicación modificada es específicamente para agentes que se pueden usar para la actividad anticancerígena en una célula, que está bien respaldada por las realizaciones de la invención. Además, la combinación con los nanocomplejos micelares simplemente sirve para amplificar este efecto de una manera sinérgica, que es una ventaja específica en la invención.

Las nuevas reivindicaciones 29 a 32, correspondientes a la antiguas reivindicaciones 33 a 36, dependen de la nueva reivindicación 28, y por lo tanto, su alcance tampoco está excluido por las excepciones a la patentabilidad.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad de la Descripción (Art. 28 D486).

En el numeral 4 del oficio No. **1687**, se presentan la siguiente objeción a la claridad de la Descripción:

“La descripción no divulga la mejor manera conocida por la solicitante para ejecutar o llevar a cabo la invención comoquiera que no sustenta el desarrollo de nanocomplejos diferentes aquellos que comprenden PEG-SH- Epigalalocatequina 3- galato-Doxorubicina/Sunitinib.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias”

Sobre la anterior objeción el solicitante quiere aclarar que la descripción de la solicitud en referencia es clara y define correctamente las realizaciones de la invención tomando en cuenta el contexto y el campo técnico de la solicitud.

Como se demuestra más adelante, en los argumentos que apoyan la claridad y suficiencia de las reivindicaciones la descripción de la solicitud describe correctamente la invención porque la persona medianamente versada en la materia sabe y entiende que:

- La técnica de conjugación se puede aplicar a diferentes tipos de polímeros y flavonoides.
- El EGCG puede ser reemplazado con cualquier otro flavonoide sin que esto vaya en contra del espíritu inventivo de la invención.
- Es natural y posible para las personas del oficio medianamente versada en la materia reemplazar el PEG con otros polímeros con los enlazadores funcionales reclamados y descritos en las reivindicaciones de la solicitud.
- El efecto sinérgico observado en la invención no se limita a Sunitinib, sino que es un efecto común que surge de las características comunes compartidas entre los agentes que interactúan con la estructura de los nanocomplejos micelares.

De esta forma la descripción de la solicitud es suficiente para ejemplarizar las realizaciones de la invención teniendo en cuenta el contexto en el que se desarrolla la invención y los conocimientos de la persona del oficio medianamente versada en la materia.

4. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 6 del oficio No. **1687**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 1 y 16 no son claras, comoquiera que incluyen dos conectores gramaticales correspondientes a “que comprende” y “que comprende”, lo que no permite establecer el alcance de las reivindicaciones, se recuerda a la solicitante que para efectos del análisis de patentabilidad es relevante determinar cuál es la parte característica del nanocomplejo y método de preparación porque en eso reside el aporte o avance sobre el estado de la técnica y además corresponde al contenido técnico que será objeto de análisis frente a las anticipaciones más cercanas del estado de la técnica. Se sugiere modificar las cláusulas en comento bajo la estructura Preámbulo-conector- Características.*
- *La reivindicación 1 no es clara porque no define el agente encapsulado dentro de la micela, cabe recordar que la reivindicación independiente debe contener*

todas las características técnicas esenciales de la invención, es decir, que sobre esta reivindicación recae el estudio de patentabilidad, por lo que las reivindicaciones dependientes sólo definen modalidades preferentes de la invención. Por lo anterior, se sugiere no sólo definir dentro de la mencionada reivindicación los agentes encapsulados de acuerdo con el sustento presentado en la memoria descriptiva sino también el complejo PEG SH .

- *Las reivindicaciones 1, 3, 7-9, 11-12, 21-23 y 31 no están sustentadas, toda vez que dentro de la memoria descriptiva sólo se encuentra sustento para la epigalalocatequina-3-galato como flavonoide, como polímero hidrofílico al PEG, como enlazador al grupo tioéter y como agentes terapéuticos a la doxorubicina o sunitinib. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.*
- *Las reivindicaciones 1 y 20 repiten materia de forma innecesaria, ya que ambas reclaman un conjugado polímero-flavonoide enlazado a través del anillo B del flavonoide, se sugiere incluir en una sola cláusula esta característica.*
- *Las reivindicaciones 2 y 5-6 no son claras porque las expresiones “por lo menos” y “más de un flavonoide” precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional a la misma y no precisan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir expresiones concretas de acuerdo con los ejemplos sustentados, que para este caso corresponde a un monómero o un dímero de epigalalocatequina-3- galato.*
- *La reivindicación 10 no es clara porque la expresión “el agente es un agente terapéutico” no define cual es el agente terapéutico objeto de la invención; se sugiere definir mediante el nombre IUPAC o DCI al compuesto objetivo.*
- *La reivindicación 14 no son claras porque la eficiencia de carga del agente corresponde a un resultado a alcanzar el cual no define al nanocomplejo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese resultado.*
- *Las reivindicaciones 16 y 26 no son claras, toda vez que el método reclamado no permite comprender el objeto de la invención, ya que no define las características técnicas esenciales del método como lo son las etapas de (i)*

conjugación del PEGSH con el EGCG, (ii) ajuste de pH, (iii) formación de monómeros o dímeros de EGCG y (iv) adición del agente terapéutico. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

- *Las reivindicaciones 28-29 no son claras porque las expresiones “que evita sustancialmente la agregación de dicho flavonoide” y “para incrementar de este método la eficiencia de la etapa de conjugación” hacen referencia a resultados a alcanzar, se sugiere eliminar dicha expresión de las reivindicaciones.*
- *Las reivindicaciones 1, 3, 7-13, 15, 21-23, 25-26 y 28-31 no son concisas porque las definiciones de flavonoides, agentes terapéuticos, polímero hidrofílico, entre otros son amplias, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ingredientes y parámetros que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 32 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Respecto a la estructura de las antiguas reivindicaciones 1 y 16, correspondiente a las nuevas reivindicaciones 1 y 13, que según el examinador incluyen dos conectores gramaticales que no permite establecer el alcance de las reivindicaciones, se indica amablemente que contrario a esta afirmación la estructura es correcta porque todas las reivindicaciones utilizan la estructura “Preámbulo - enlace gramatical - parte característica” donde al leer cada reivindicación es fácil comprender cual el objeto que se quiere proteger y cuáles son las características esenciales que definen dicho objeto. Nótese que es claro que el primer “*comprende*” define la composición estructural general del nanocomplejo micelar que corresponde al preámbulo y que el segundo “*comprende*” introduce las características más específicas de cada reivindicación.

Sobre esto, la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”, de 2012, de la Superintendencia de Industria y Comercio, indica lo siguiente.

“Cuando el examinador lee las reivindicaciones debe comprender cuál es el objeto que se pretende proteger para que pueda determinar cuáles son las características técnicas esenciales que lo definen, dado que estas servirán de base para la comparación con el estado de la técnica y así determinar si esas características constituyen la solución al problema técnico”

“El examinador debe tener en cuenta que, aunque la D 486 no define la forma en que deben presentarse las reivindicaciones, estas se pueden presentar de acuerdo con la estructura: ‘Preámbulo - enlace gramatical - parte característica’” (subrayado fuera de texto).

“El enlace gramatical puede ser del tipo: ‘caracterizado por’, ‘que comprende’, ‘que consiste en’” (subrayado fuera de texto).

Esta guía sugiere el uso de la estructura ‘Preámbulo - enlace gramatical - parte característica’” y el uso del enlace gramatical ‘que comprende’ de la misma forma que son utilizado en el capítulo reivindicatorio de esta solicitud de patente. Nótese que el uso de los enlaces gramaticales sugerido en esta guía no es una imposición, sino solo una sugerencia y que se pueden utilizar cualquier otro enlace gramatical siempre y cuando se comprenda claramente cuál es el objeto que se pretende proteger y se pueda determinar cuáles son las características técnicas esenciales.

De cualquier forma la estructura de las nuevas reivindicaciones 1 y 13 es correcta porque permite identificar el objeto que se reclama y su características esenciales.

- Sobre las afirmaciones del examinador que indican que:
 - o La reivindicación 1 no es clara porque no define el agente encapsulado dentro de la micela.

- o Las reivindicaciones 1, 3, 7-9, 11-12, 21-23 y 31 no están sustentadas.
- o Las reivindicaciones 1, 3, 7-13, 15, 21-23, 25-26 y 28-31 no son concisas porque las definiciones de flavonoides, agentes terapéuticos, polímero hidrofílico, entre otros son amplias.

Amablemente se indica que el agente encapsulado dentro de la micela está correctamente definido, que las antiguas reivindicaciones reivindicaciones 1, 3, 7 a 9, 11, 12, 21 a 23 y 31, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 1, 3, 6 a 8, 9, 10, 17 a 19 y 27, están sustentadas en la descripción a la luz del estado de la técnica y el conocimiento de la persona del oficio medianamente versada en la materia, y que las antiguas reivindicaciones 1, 3, 7 a 13, 15, 21 a 23, 25, 26 y 28 a 31, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 1, 3, 6 a 11, 12 17 a 19, 21, 22 y 24 a 27, son lo suficientemente específicas para definir correctamente la materia que el solicitante desea proteger.

Lo anterior se sustenta en el contexto y campo técnico de la invención que está representado por los siguientes documentos que a continuación se referencian:

- **DR1:** *"Synthesis of Carbohydrate-Conjugated Flavone Derivatives"*, Ruchun Yang, Tao Hu, Xiaojun Wang y Qiang Xiao, *Advanced Materials Research* Vol 1094 (2015) pp 53-56, (2015)
- **DR2:** *"Flavonoids: Definition, Structure And Classification"*, Dr. Nicola Tazzini, 22 de enero de 2014.
- **DR3:** *"Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas"*, Mendel Friedman, Western Regional Research Center, DOI 10.1002/mnfr.200600173, 2007.
- **DR4:** *"Self-assembly networks of wormlikemicelles and hydrophobically modified polyacrylamide with high performance in fracturing fluid application"*, Fu Chen, Yue Wu, Meng Wang y Renlan Zha, *Colloid Polym Sci*, DOI 10.1007/s00396-014-3454-y, 2014.
- **DR5:** *"Polyplex micelles with double-protective compartments of hydrophilic shell and thermo-switchable palisade of poly(oxazoline)-"*

based block copolymers for promoted gene transfection", Shigehito Osawa, Kensuke Osada, Shigehiro Hiki, Anjaneyulu Dirisala, Takehiko Ishii y Kazunori Kataoka, DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01456, 2015.

- **DR6:** "*Engineering biodegradable micelles of polyethylenimine-based amphiphilic block copolymers for efficient DNA and siRNA delivery*", Weiwei Wang, Maria Balk, Zijun Deng, Christian Wischke, Manfred Gossen, Marc Behl, Nan Ma and Andreas Lendlein, Journal of Controlled Release, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.004, 2016.
- **DR7:** "*Photosensitive multifunctional poly(vinyl alcohol) micelles for enhanced antitumor effect*", Qingbo Yu, Anjian Xie, Fangzhi Huang, Shikuo Li, Yazhong Xiao, Yuhua Shen, Materials Science and Engineering C 76 (2017) 918–924, 2017.
- **DR8:** "*Fabrication of micelles from poly(butylene succinate) and poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) copolymers as potential drug carrier*" Yucheng Zhang, Meijun Yi, Yi Bao y Shiping Zhang, doi: 10.1002/pi.5482.
- **DR9:** "*Polycarbonate Micelles for Cancer Therapy*", Michael Danquah, Department of Pharmaceutical Sciences, Cancer Sci Ther 2014, 6:8, DOI: 10.4172/1948-5956.1000286, 2014.
- **DR10:** "*Poly(2-oxazoline) based micelles with high capacity for 3rd generation taxoids: Preparation, in vitro and in vivo evaluation*", Zhijian He, Anita Schulz, XiaomengWan, Joshua Seitz, Herdis Bludau, Daria Y. Alakhova, David B. Darr, Charles M. Perou, Rainer Jordan, Iwao Ojima, Alexander V. Kabanov y Robert Luxenhofer, Journal of Controlled Release, COREL-07573, 2015.

Es conocido en el contexto de la invención que la técnica de conjugación se puede aplicar a diferentes tipos de polímeros y flavonoides.

La conjugación de la invención se basa en la reacción química de la adición nucleofílica. En consecuencia, se puede esperar que los polímeros con los grupos nucleófilos tales como los grupos tioéter, imina, amina, azo y 1,2, 3-triazol estén implicados en la conjugación. El documento de referencia **DR1**

trata sobre la síntesis de derivados de flavona conjugados con carbohidratos (DR1, resumen), que indicó mediante de la reacción Sonogashira, que los derivados de flavona conjugados con carbohidratos pueden sintetizarse y los reactivos pueden aplicarse a compuestos entre los grupos de flavonas e hidratos de carbono sin el límite de los compuestos que se muestran en los materiales y métodos. De acuerdo con la adición nucleofílica y las condiciones descritas en los ejemplos de la solicitud, las personas del oficio medianamente versada en la materia puede reemplazar fácilmente PEG y EGCG con cualquier otro polímero o flavonoide con los grupos nucleofílicos que incluyen tioéter, imina, amina, azo y 1,2, 3-triazol y de esta forma se entiende en el contexto de la invención las demás implementaciones además de las que incluyen dichos PEG y EGCG.

Es también conocido en el contexto de la invención que los flavonoides en la conjugación son reemplazables debido a la estructura similar.

El documento de referencia **DR2** muestra claramente las estructuras de los flavonoides. Es obvio que las características estructurales de la cadena principal entre flavonoides, A, B y anillos C, satisfacen la característica de conjugación de la invención en la reacción de adición nucleófila (DR2, figuras 1 y 2). Además, es fácil para las personas del oficio darse cuenta de que los compuestos con estructuras similares pueden mostrar las mismas preferencias químicas. Por lo tanto, la sustitución de los flavonoides implicados en la adición nucleofílica se ajusta a la descripción de la invención.

También, sobre el documento de referencia **DR3**, donde se estudia las actividades antibacterianas, antitoxinas, antivirales y antifúngicas de los flavonoides e infusiones de té (DR3, título y resumen), dicho documento enseña el grupo con características de estructura similares que desarrolla las actividades y funciones fisiológicas correlacionadas. Por lo tanto, las funciones esperadas de los flavonoides de la invención se mantienen cuando dichos flavonoides se remplazan.

En conclusión, una persona de oficio medianamente versada en la materia notaría que EGCG puede ser reemplazado con cualquier otro flavonoide sin que esto vaya en contra del espíritu inventivo de la invención.

Es también conocido en el contexto de la invención que los polímeros de las tecnologías de micela son aplicables a la invención.

Se informa que los polímeros de la tecnología micelar son aplicables en muchos campos. En el documento de referencia **DR4** se usa poliacrilamidas para formar micelas aplicadas en la aplicación de fluidos de fracturación, en el documento **DR5** se proponen micelas polycomplejas aplicadas en la transfección génica compuesta de poli (oxazolina), en el documento **DR6** se usan micelas a base de polietilenimina para la entrega eficiente de ADN y siARN, en el documento **DR7** se proponen micelas de poli (vinil alcohol) para el efecto antitumoral, en el documento **DR8** se enseñan micelas de co-polímeros de poli (butileno succinato) y poli (2-metacrililoiloxietil fosforilcolina) como potencial portador de fármaco, en el documento **DR9** se revelan micelas de policarbonato para terapia del cáncer y en el documento **DR10** se enseña la preparación para toxoides de tercera generación (agentes de citotoxicidad) mediante el uso de micelas basadas en poli (2-oxazolina).

Entre los varios tipos de polímeros descubiertos mundialmente en la biología molecular, en las terapias contra el cáncer, en los portadores de fármacos y en la química de materiales aplicados en la tecnología de micelas, es natural y posible para las personas del oficio medianamente versada en la materia reemplazar el PEG correspondiente a una realización de la invención con otros polímeros con los enlazadores funcionales reclamados y descritos en las reivindicaciones de la solicitud.

Es también conocido en el contexto de la invención que los agentes con las funciones terapéuticas reclamadas están bien respaldadas e implementables debido a la estructura interior específica de los flavonoides del nanocomplejo micelar que se reclama.

De la interacción del interior de los nanocomplejos micelares con los aminoácidos de cualquier agente, es evidente que los agentes tienen un efecto sinérgico con el nanocomplejo micelar sobre la liberación lenta y la alta eficiencia de carga. Es decir, los flavonoides agrupados en el interior del nanocomplejo micelar son estructuras de anillos fusionados que proporcionan un agrupamiento del anillo para ciertos aminoácidos en la superficie de los agentes. Este eficiente mecanismo, en combinación con la entrega focalizada del efecto proporcionado por el agente, parece amplificar

el efecto que se ve con los nanocomplejos micelares solos o con los agentes.

Por lo tanto, este efecto sinérgico observado no se limita solo a Sunitinib, sino que es un efecto común que surge de las características comunes compartidas entre los agentes que interactúan con la estructura de los nanocomplejos micelares.

El mecanismo de carga de un agente en los nanocomplejos micelares y el mecanismo de administración a una célula se deben a la estructura del propio nanocomplejo micelar, es decir, las moléculas de flavonoides en el núcleo central, que proporcionan las estructuras de anillo plano para cargar el agente, con las interacciones hidrofóbicas son interrumpidas por los lípidos de la membrana al ser administradas a una célula. Como se indicó anteriormente, se esperaba que estas características estuvieran disponibles para otros agentes además de Sunitinib, y una persona del oficio entendería que otros agentes también funcionarían. La persona del oficio esperaba enmascarar las propiedades terapéuticas de los agentes mientras está contenida dentro del nanocomplejo micelar y esperaba que la combinación de otros agentes y los flavonoides exhibiría el efecto sinérgico cuando se administra a un sitio objetivo.

En conclusión, de todo lo anterior se entiende que el alcance de las afirmaciones sobre los agentes, flavonoides y polímeros es respaldado por la solicitud y bien entendido por las personas del oficio medianamente versada en la materia.

De esta forma las reivindicaciones de la solicitud están debidamente sustentadas en la descripción, el estado de la técnica y el conocimiento de la persona del oficio medianamente versada en la materia.

- Respecto a las objeciones a la antigua reivindicación 20, se indica que dicha reivindicación fue eliminada.
- Sobre las expresiones “*por lo menos*” y “*más de un flavonoide*” de las antiguas reivindicaciones 2, 5 y 6, que según el examinador no son claras, se indica que dichas expresiones fueron eliminadas.

- Sobre las objeciones a las antiguas reivindicaciones 10 y 14 se indica que dichas reivindicaciones fueron eliminadas
- Sobre las objeciones a las antiguas reivindicaciones 16 y 26, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 13 y 22, se indica que dichas reivindicaciones fueron modificadas con el objetivo de superar las objeciones.
- Sobre las objeciones a las expresiones “*que evita sustancialmente la agregación de dicho flavonoide*” y “*para incrementar de este método la eficiencia de la etapa de conjugación*”, se indica que dichas expresiones fueron eliminadas.

5. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En el numeral 7 del Oficio No. 1687 se reconoce la novedad y nivel inventivo de la solicitud cuando se expresa lo siguiente:

“El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, mayo 09 de 2014. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud”

(Subrayado fuera de texto)

Por lo anterior se concluye que las reivindicaciones independientes de la solicitud poseen características que no se dan a conocer de manera obvia para una persona versada en la materia por el estado de la técnica, por ende la presente invención debe ser considerada como novedosa y con nivel inventivo.

6. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el

artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre el estado del arte de la solicitud, toda vez que no se encontraron documentos que revelen en forma directa o que sugieran la materia de la invención que se reclama en la presente solicitud.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 32 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

7. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Documentos de referencia DR1 a DR10.

Petición

Solicito al Despacho, y en el evento que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas aún existen objeciones, que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

En este sentido, y de acuerdo con lo establecido en el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, requiero se me

comunique a través del SIPI o cualquier otro medio la existencia de estas objeciones para, de esta manera, proceder a realizar el nuevo pago del examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-890

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Un nanocomplejo micelar que comprende una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, en donde dicha micela que comprende un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B de dicho flavonoide; donde dicho polímero es un polímero hidrofílico; donde dicho flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas; donde dichos flavanos son seleccionados a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos, en donde dicho agente es un agente terapéutico.

2. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ~~per lo menos un~~ dicho flavonoide está enlazado al polímero, donde flavonoide es un flavonoide monomérico o un flavonoide dimérico.

3. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el polímero está enlazado al flavonoide a través de un enlazador, donde dicho enlazador es seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol..

~~4. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el flavonoide es un flavonoide monomérico o un flavonoide dimérico.~~

~~54. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 43, caracterizado porque dicho flavonoide monomérico cuando está presente más de un flavonoide en dicho conjugado, por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo B.~~

~~65. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3 la reivindicación 5, caracterizado porque el otro de dicho flavonoide monomérico o dicho flavonoide dimérico por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo A.~~

76. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico comprende monómeros seleccionados a partir del grupo que consta de acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos, metacrilatos, dioles, oxiranos, alcoholes, aminas, anhídridos, ésteres, lactonas, carbonatos, ácidos carboxílicos, acrilatos, hidroxilos, fosfatos, tereftalato, amidas y éteres.

87. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de poli(acrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxi propiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

98. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es un polisacárido seleccionado a partir del grupo que consta de ácido hialurónico, dextrano, pululano, quitosán, celulosa, amilosa, almidón, gelatina, carragenano, ciclodextrina, dextran sulfato, Ficoll, gelano, goma guar, pectina, polisacarosa, pululano, escleroglucano, xantano, xiloglucano y alginato.

~~10. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente es un agente terapéutico.~~

~~119.~~ El complejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo que consta de agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos, epotilonas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de quinasa, anticuerpos monoclonales, conjugados de anticuerpo-fármaco, análogos de nucleótido, análogos de precursor, antibióticos de péptido, agentes en base a platino, retinoides, alcaloides de la vinca, citocinas, anti-metabolitos, y derivados de alcaloides de la vinca, y otros citotóxicos.

~~1210.~~ El complejo micelar de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el agente quimioterapéutico es seleccionado a partir del grupo que consta de Actinomicina, Afatinib, ácido transrétinoico total, Axitinib, Azacitidina, Azatioprina,

Bevacizumab, Bleomicina, Bosutinib, Bortezomib, Carboplatino, Capecitabina, Cetuximab, Cisplatino, Clorambucilo, Crizotinib, Ciclofosfamida, Citarabina, Dasatinib, Daunorubicina, Docetaxel, Doxifluridina, Doxorubicina, Epirubicina, Epotilona A ($C_{26}H_{39}NO_6S$), Epotilona B ($C_{27}H_{41}NO_6S$), Epotilona C ($C_{26}H_{39}NO_5S$), Epotilona D ($C_{27}H_{41}NO_5S$), Epotilona E ($C_{26}H_{39}NO_7S$), Epotilona F ($C_{27}H_{41}NO_7S$), Erlotinib, Etopósido, Fluorouracilo, Fostamatinib, Gefitinib, Gemcitabina, Hidroxiurea, Idarubicina, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Lenvatinib, Mecloretamina, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitoxantrona, Nilotinib, Oxaliplatin, Paclitaxel, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Pemetrexed, Ranibizumab, Regorafenib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Trastuzumab, Tenipósido, Tioguanina, Tofacitinib, Topotecan, Valrubicina, Vemurafenib, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.

~~13~~11. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el nanocomplejo micelar tiene un tamaño en el rango de 30 hasta 300 nm, 50 hasta 300 nm, 100 hasta 300 nm, 30 hasta 50 nm, 30 hasta 100 nm, 30 hasta 150 nm, 150 hasta 300 nm, 200 hasta 300 nm, 250 hasta 300 nm, 100 hasta 150 nm, 100 hasta 200 nm, 100 hasta 250 nm, 130 hasta 180 nm, o 130 hasta 250 nm.

~~14.~~ El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la eficiencia de carga del agente presente dentro de la micela que es mayor a 30%, mayor a 35%, mayor a 40%, mayor a 45%, mayor a 50%, mayor a 55%, mayor a 60%, mayor a 65%, mayor a 70%, mayor a 75%, o 80%.

~~15~~12. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido de carga del agente presente dentro de la micela está en el rango de 1 hasta 10 % p/p, 5 hasta 25 % p/p, 20 hasta 45 % p/p, 30 hasta 50 % p/p, 35 hasta 50 % p/p, 40 hasta 50 % p/p, 45 hasta 50 % p/p, 30 hasta 35 % p/p, 30 hasta 40 % p/p o 30 hasta 45 % p/p.

~~16~~13. Un método para formar un nanocomplejo micelar puede comprender una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, en donde el método que comprende las etapas de:

a. disolver un polímero y un flavonoide en una solución, formando ~~agregar el agente en un solvente adecuado a un conjugado polímero-flavonoide a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde dicha solución comprende agua, solución reguladora o solvente, en donde dicho polímero está conjugado hacia sitio 2' del anillo B de dicho flavonoide, en donde dicho flavonoide es un monómero o un dímero~~, ~~en donde el polímero está enlazado al anillo B del flavonoide; y~~

b. agregar dicho agente a un conjugado polímero-flavonoide en dicha solución, ~~permitiendo~~ el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

~~17~~14. El método de conformidad con la reivindicación ~~16~~13, caracterizado porque la etapa (ab) comprende además las etapas de:

a. ~~remover el solvente~~dicha solución para formar una película seca del agente y el conjugado polímero-flavonoide; y

b. hidratar la película seca con un solvente acuoso.

~~18~~15. El método de conformidad con la reivindicación ~~16~~13 o ~~17~~14, que comprende además la etapa de aislar el nanocomplejo micelar formado mediante filtración.

~~19~~16. El método de conformidad con la reivindicación ~~16~~13, en donde la etapa (ab) comprende además la etapa de dializar el agente en un solvente adecuado.

~~20. — Un conjugado polímero-flavonoide que comprende un polímero enlazado al anillo B de un flavonoide.~~

~~21~~17. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación ~~20~~14, caracterizado porque el polímero es seleccionado a partir del grupo que consta de a polisacárido, poli(acrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

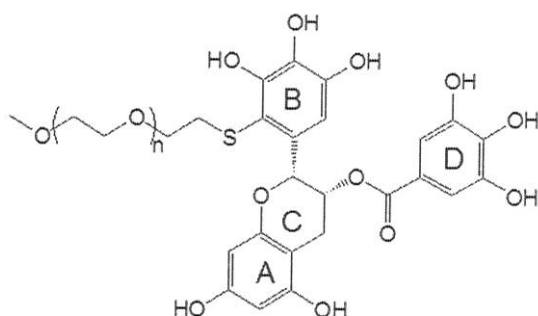
~~22~~18. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~20~~16 a ~~21~~17, caracterizado porque el flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.

2319. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-16 a 2218, caracterizado porque el polímero es conjugado para un flavonoide a través de un enlazador seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.

2420. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-16 a 2319, caracterizado porque el polímero es poli(etilen glicol), el flavonoide es epigallocatequin-3-galato y dicho enlazador es tioéter.

2521. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 2417, caracterizado porque el conjugado tiene la siguiente fórmula

[Chem. 2]



en donde n está en el rango de 20 a 910.

2622. Un método para formar el conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-16 a 25-21, que comprende la etapa de conjugar el flavonoide con dicho polímero a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde el polímero tiene un grupo nucleofílico libre en donde el método comprende las etapas de:

a. disolver un polímero y un flavonoide en una solución, comprendiendo una etapa de conjugación para formar un conjugado polímero-flavonoide a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde dicha solución comprende agua, solución reguladora y solvente, en donde dicho polímero está conjugado hacia sitio 2' del anillo B de dicho flavonoide, en donde dicho flavonoide es un monómero o un dímero ; y

b. agregar dicho agente a un conjugado polímero-flavonoide, permitiendo el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

2723. El método de conformidad con la reivindicación 2622, caracterizado porque la etapa de conjugación se llevó a cabo en un tiempo de reacción de entre 1 a 24 horas.

~~2824.~~ El método de conformidad con la reivindicación ~~26-22~~ o ~~2723~~, que comprende además la etapa de conducir la etapa de conjugación en una solución ~~solvente que evita sustancialmente la agregación de dicho flavonoide.~~

~~2925.~~ El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~26-22~~ a ~~2824~~, que comprende además la etapa de agregar un agente depurador para evitar la oxidación H_2O_2 -mediada del grupo nucleofílico ~~para incrementar de este método la eficiencia de la etapa de conjugación.~~

~~3026.~~ El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~26-22~~ a ~~2925~~, caracterizado porque las condiciones básicas están en el rango de pH de más de 7 a 10.

~~3127.~~ El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~26-22~~ a ~~2925~~, caracterizado porque el grupo nucleofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de un tiol, una amina, un diazoalcano y una azida.

~~3228.~~ ~~Un método de un nanocomplejo micelar de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un tumor~~ Una composición para tratar enfermedades, que comprende una micela y un agente terapéutico, donde dicho agente terapéutico tiene efectos sinérgicos con un flavonoide, donde dicho agente terapéutico esta encapsulado dentro de dicha micela, dicha micela comprendiendo un conjugado polímero-flavonoide, dicho conjugado polímero-flavonoide comprendiendo un polímero y dicho flavonoide, en donde dicho polímero está enlazado al anillo B del flavonoide.

~~3329.~~ ~~El método~~ La composición de conformidad con la reivindicación ~~3228~~, caracterizado porque ~~dicho dicha composición nanocomplejo micelar~~ es adecuado adecuada para la administración por vía parenteral, mediante inhalación por aspersión, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, a través de un depósito implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosa, oral o en una preparación oftálmica.

~~3430.~~ La composición ~~El método~~ de conformidad con la reivindicación ~~32-28~~ o ~~3329~~, donde ~~dicho dicha composición nanocomplejo micelar~~ es adecuado adecuada para la administración parenteral que comprende subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesión y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión.

~~3531. La composición~~ El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~32-28~~ a 3430, caracterizado porque el agente presente en ~~dicho dicha~~ composición nanocomplejo micelar es administrado administrada en una dosis de 1 a 80 mg/kg por día.

~~3632. La composición~~ El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~3228~~ a 31, donde ~~dicho la composición medicamento~~ es adecuada para un cáncer seleccionado a partir del grupo que consta de carcinoma adrenocortical, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma grado I (anaplásico), astrocitoma grado II, astrocitoma grado III, astrocitoma grado IV, tumor teratoideo/rabdoide del sistema nervioso central, carcinoma de célula basal, cáncer de vejiga, cáncer bronquial, carcinoma bronquioalveolar, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorectal, craneofaringioma, linfoma de célula T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer uterino endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula germinal extracraneal, tumor de célula germinal extragonadal, cáncer de ducto biliar extrahepático, histiocitoma fibroso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma de Hilar, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, mesotelioma, neoplasia endócrina, mieloma múltiple, micosis fungoide, mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, trastornos mieloproliferativos, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no-Hodgkin, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, carcinoma de célula clara ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de célula germinal de ovario, papilomatosis, cáncer de seno paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumor parenquimal pineal, pineoblastoma, tumor de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, blastoma pleuropulmonar, linfoma de sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer del tracto respiratorio con cambios en cromosoma 15, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de pelvis renal, cáncer uretral, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms.

REIVINDICACIONES

1. Un nanocomplejo micelar que comprende una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, en donde dicha micela que comprende un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B de dicho flavonoide; donde dicho polímero es un polímero hidrofílico; donde dicho flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas; donde dichos flavanos son seleccionados a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos, en donde dicho agente es un agente terapéutico.
2. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho flavonoide está enlazado al polímero, donde flavonoide es un flavonoide monomérico o un flavonoide dimérico.
3. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el polímero está enlazado al flavonoide a través de un enlazador, donde dicho enlazador es seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol..
4. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizado porque dicho flavonoide monomérico está enlazado al polímero a través del anillo B.
5. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizado porque dicho flavonoide monomérico o dicho flavonoide dimérico está enlazado al polímero a través del anillo A.
6. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico comprende monómeros seleccionados a partir del grupo que consta de acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos, metacrilatos, dioles, oxiranos, alcoholes, aminas, anhídridos, ésteres, lactonas, carbonatos, ácidos carboxílicos, acrilatos, hidroxilos, fosfatos, tereftalato, amidas y éteres.

7. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de poliacrilamida, poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

8. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es un polisacárido seleccionado a partir del grupo que consta de ácido hialurónico, dextrano, pululano, quitosán, celulosa, amilosa, almidón, gelatina, carragenano, ciclodextrina, dextran sulfato, Ficoll, gelano, goma guar, pectina, polisacarosa, pululano, escleroglucano, xantano, xiloglucano y alginato.

9. El complejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo que consta de agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos, epotilonas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de quinasa, anticuerpos monoclonales, conjugados de anticuerpo-fármaco, análogos de nucleótido, análogos de precursor, antibióticos de péptido, agentes en base a platino, retinoides, alcaloides de la vinca, citocinas, anti-metabolitos, y derivados de alcaloides de la vinca, y otros citotóxicos.

10. El complejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente quimioterapéutico es seleccionado a partir del grupo que consta de Actinomicina, Afatinib, ácido transretinoico total, Axitinib, Azacitidina, Azatioprina, Bevacizumab, Bleomicina, Bosutinib, Bortezomib, Carboplatino, Capecitabina, Cetuximab, Cisplatino, Clorambucilo, Crizotinib, Ciclofosfamida, Citarabina, Dasatinib, Daunorubicina, Docetaxel, Doxifluridina, Doxorubicina, Epirubicina, Epotilona A ($C_{26}H_{39}NO_6S$), Epotilona B ($C_{27}H_{41}NO_6S$), Epotilona C ($C_{26}H_{39}NO_5S$), Epotilona D ($C_{27}H_{41}NO_5S$), Epotilona E ($C_{26}H_{39}NO_7S$), Epotilona F ($C_{27}H_{41}NO_7S$), Erlotinib, Etopósido, Fluorouracilo, Fostamatinib, Gefitinib, Gemcitabina, Hidroxiurea, Idarubicina, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Lenvatinib, Mecloretamina, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitoxantrona, Nilotinib, Oxaliplatin, Paclitaxel, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib,

Pemetrexed, Ranibizumab, Regorafenib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Trastuzumab, Tenipósido, Tioguanina, Tofacitinib, Topotecan, Valrubicina, Vemurafenib, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.

11. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el nanocomplejo micelar tiene un tamaño en el rango de 30 hasta 300 nm, 50 hasta 300 nm, 100 hasta 300 nm, 30 hasta 50 nm, 30 hasta 100 nm, 30 hasta 150 nm, 150 hasta 300 nm, 200 hasta 300 nm, 250 hasta 300 nm, 100 hasta 150 nm, 100 hasta 200 nm, 100 hasta 250 nm, 130 hasta 180 nm, o 130 hasta 250 nm.

12. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido de carga del agente presente dentro de la micela está en el rango de 1 hasta 10 % p/p, 5 hasta 25 % p/p, 20 hasta 45 % p/p, 30 hasta 50 % p/p, 35 hasta 50 % p/p, 40 hasta 50 % p/p, 45 hasta 50 % p/p, 30 hasta 35 % p/p, 30 hasta 40 % p/p o 30 hasta 45 % p/p.

13. Un método para formar un nanocomplejo micelar puede comprender una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, en donde el método comprende las etapas de:

a. disolver un polímero y un flavonoide en una solución, formando un conjugado polímero-flavonoide a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde dicha solución comprende agua, solución reguladora o solvente, en donde dicho polímero está conjugado hacia sitio 2' del anillo B de dicho flavonoide, en donde dicho flavonoide es un monómero o un dímero ; y

b. agregar dicho agente a un conjugado polímero-flavonoide en dicha solución, permitiendo el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la etapa (b) comprende además las etapas de:

a. remover dicha solución para formar una película seca del agente y el conjugado polímero-flavonoide; y

b. hidratar la película seca con un solvente acuoso.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13 o 14, que comprende además la etapa de aislar el nanocomplejo micelar formado mediante filtración.

16. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde la etapa (b) comprende además la etapa de dializar el agente en un solvente adecuado.

17. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el polímero es seleccionado a partir del grupo que consta de a polisacárido, poli(acrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

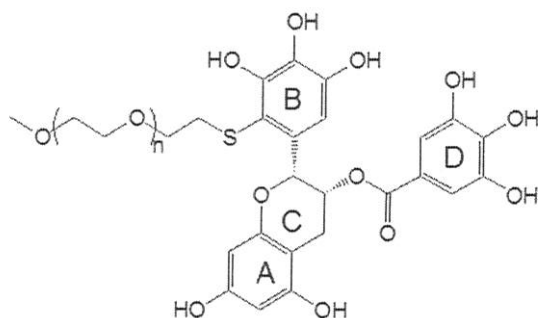
18. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, caracterizado porque el flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.

19. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque el polímero es conjugado para un flavonoide a través de un enlazador seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.

20. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado porque el polímero es poli(etilen glicol), el flavonoide es epigalocatequin-3-galato y dicho enlazador es tioéter.

21. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el conjugado tiene la siguiente fórmula

[Chem. 2]



en donde n está en el rango de 20 a 910.

22. Un método para formar el conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, en donde el método comprende las etapas de:

a. disolver un polímero y un flavonoide en una solución, comprendiendo una etapa de conjugación para formar un conjugado polímero-flavonoide a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde dicha solución comprende agua, solución reguladora y solvente, en donde dicho polímero está conjugado hacia sitio 2' del anillo B de dicho flavonoide, en donde dicho flavonoide es un monómero o un dímero ; y

b. agregar dicho agente a un conjugado polímero-flavonoide, permitiendo el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la etapa de conjugación se llevó a cabo en un tiempo de reacción de entre 1 a 24 horas.

24. El método de conformidad con la reivindicación 22 o 23, que comprende además la etapa de conducir la etapa de conjugación en una solución.

25. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, que comprende además la etapa de agregar un agente depurador para evitar la oxidación H_2O_2 -mediada del grupo nucleofílico.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizado porque las condiciones básicas están en el rango de pH de más de 7 a 10.

27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizado porque el grupo nucleofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de un tiol, una amina, un diazoalcano y una azida.

28. Una composición para tratar enfermedades, que comprende una micela y un agente terapéutico, donde dicho agente terapéutico tiene efectos sinérgicos con un flavonoide, donde dicho agente terapéutico está encapsulado dentro de dicha micela, dicha micela comprendiendo un conjugado polímero-flavonoide, dicho conjugado polímero-flavonoide comprendiendo un polímero y dicho flavonoide, en donde dicho polímero está enlazado al anillo B del flavonoide.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque dicha composición es adecuada para la administración por vía parenteral, mediante inhalación por aspersión, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, a través de un depósito implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosa, oral o en una preparación oftálmica.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 28 o 29, donde dicha composición es adecuada para la administración parenteral que comprende subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesión y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión.

31. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque el agente presente en dicha composición es administrada en una dosis de 1 a 80 mg/kg por día.

32. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, donde la composición es adecuada para un cáncer seleccionado a partir del grupo que consta de carcinoma adrenocortical, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma grado I (anaplásico), astrocitoma grado II, astrocitoma grado III, astrocitoma grado IV, tumor teratoideo/rabdoide del sistema nervioso central, carcinoma de célula basal, cáncer de vejiga, cáncer bronquial, carcinoma bronquioalveolar, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorectal, craneofaringioma, linfoma de célula T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer uterino endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula germinal extracraneal, tumor de célula germinal extragonadal, cáncer de ducto biliar extrahepático, histiocitoma fibroso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma de Hilar, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, mesotelioma, neoplasia endócrina, mieloma múltiple, micosis fungoide, mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, trastornos mieloproliferativos, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no-Hodgkin, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, carcinoma de célula clara ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de célula germinal de ovario, papilomatosis, cáncer de seno paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumor parenquimal pineal, pineoblastoma,

tumor de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, blastoma pleuropulmonar, linfoma de sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer del tracto respiratorio con cambios en cromosoma 15, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de pelvis renal, cáncer uretral, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms.