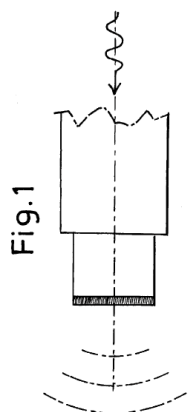


ANEXO I

D1: Publicación US no. 2001/0055435

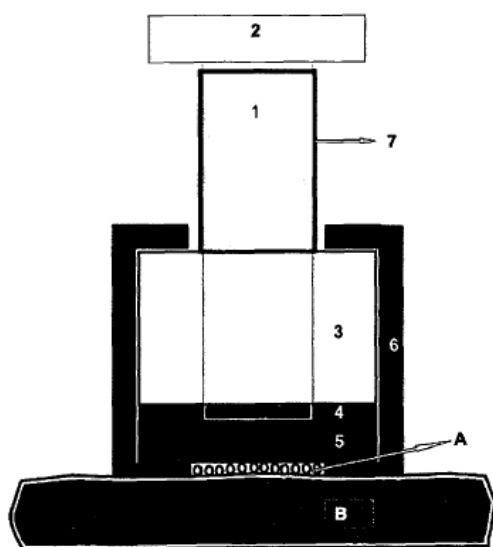


La figura 1 muestra el diagrama de trabajo del dispositivo que comprende - como elemento absorbente - una película delgada 1 de material absorbente que se adhiere a un extremo 3A de una fibra óptica 3. El otro extremo de la fibra debe estar conectado a un láser pulsado Fuente, cuya energía es transmitida por la fibra óptica 3

Reivindicación 1. Generador optoacústico de ondas ultrasónicas, que comprende una fibra óptica asociada a una fuente de energía láser y un transductor optoacústico que se aplica a dicha fibra y está diseñado para ser impactado por el rayo láser y para absorber la energía de este último, convirtiéndola en energía térmica, provocando así la formación de ondas ultrasónicas por efecto termoacústico, en el que dicho generador optoacústico consiste en una capa o película que contiene predominantemente grafito, que se aplica sobre una superficie de dicha fibra óptica.

ANEXO II

Presente solicitud de patente



La Figura 5 es una sección transversal esquemática de un dispositivo para suministrar compuestos en una formulación farmacológica adecuada (A) a través de barreras biológicas (B) en las que el extremo proximal de una guía óptica (7) está conectado a una fuente láser pulsada y el extremo distal está dirigida a una fina capa absorbente (4) de una película que contiene un compuesto de referencia de PAC. La guía óptica proporciona direccionalidad con o sin

contacto físico entre la fuente láser y la capa absorbente que contiene un compuesto de referencia PAC. Un impulso láser (1) puede ser guiado y / o enfocado a una parte de la película (4) y los impulsos láser posteriores pueden ser guiados a la misma o a diferentes partes de la película (4). Un elemento de ventana rígido (3) es transparente a la longitud de onda del impulso de láser (1). La luz transmitida a través de la película es reflejada por un soporte (5) reflejado de cara frontal y hace un segundo paso, con más absorción, a través de la película (4). La onda fotoacústica producida en la película (4) se transmite a través del soporte (5) a la barrera biológica (B), con el acoplamiento acústico favorecido por la formulación dermatológica (A) que contiene el fármaco a administrar. El contacto estrecho entre la ventana (3), esta película (4) y el soporte (5) está proporcionado por una estructura (6). Esta estructura puede incorporar una tecnología para orientar el impulso láser (1) y distribuir impulsos láser posteriores a diferentes partes de la película (4).

ANEXO III

D2: Publicación US no. 2000/6,161,211

"Reivindicación 1. Un proceso de tratamiento de la piel para aumentar la tensión y elasticidad en una región de piel humana incluyendo tejido dérmico, que incluye las etapas de:

(A) colocar en la dermis un material absorbente de energía que tiene una alta absorción óptica de al menos una banda de frecuencia de luz, en el que el material absorbente de energía es grafito en un hilo y el hilo se coloca en la dermis cosiendo el hilo a través de la dermis; y

(B) iluminar la región de la piel con al menos una banda de frecuencia de luz, una parte que penetra en la región de la piel y se absorbe en el material absorbente de energía afectando de este modo al tejido dérmico para proporcionar una mayor elasticidad para la región de la piel."

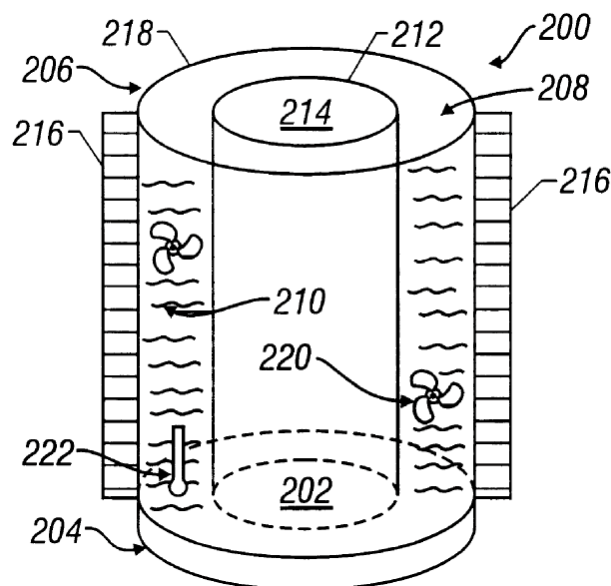


FIGURA. 23 es una vista en perspectiva de un aparato de enfriamiento de acuerdo con otro aspecto de la invención

Con referencia a la FIGURA. 23, un aparato de enfriamiento 200 incluye una ventana 202 que es sustancialmente transparente a la luz a la longitud de onda del láser. En la realización descrita, la ventana 202 está hecha de zafiro, que tiene buenas propiedades térmicas. La ventana 202 es enfriada por una estructura de soporte 204 que incluye un intercambiador de calor 206. La estructura de soporte 204 preferiblemente está hecha de un buen conductor térmico, tal como cobre OFHC e incluye un espacio anular hueco 208 que está lleno de un depósito de fluido refrigerante 210, tal como agua. Una pared interior 212 de espacio anular también forma una pared cilíndrica exterior de un espacio cilíndrico abierto 214 a través del cual la luz láser pasa a la ventana 202. Uno o más elementos de refrigeración 216 están unidos a una pared exterior 218 del espacio anular 208. Los elementos de refrigeración 216 pueden ser aletas de enfriamiento, o, como en la realización ilustrada en la FIG. 23, pueden ser elementos termoeléctricos de refrigeración. El fluido refrigerante 210 puede circular por convección. En la realización ilustrada en la Fig. 23, el agua circula por los ventiladores en miniatura 220 que son alimentados por una fuente de alimentación (no mostrada). Un sensor de temperatura 222 puede estar situado en el fluido refrigerante 210 o acoplado térmicamente de otro modo a la estructura de soporte 204.

reivindicada y de ninguna manera divulga de forma imprecisa ninguna de las características técnicas esenciales del dispositivo reivindicado. Sin embargo, la persona versada en la materia entiende que, si el transitorio acústico es capaz de mejorar la administración de un compuesto en la formulación farmacéutica, de seguro es capaz de mejorar la administración de otras moléculas presentes en la formulación (por ejemplo agua, mejoradores de permeación, principios activos, agentes espesantes, preservativos, agentes colorantes, agentes perfumantes, etc.). Por consiguiente, el solicitante considera que el término objetado bajo este contexto es apropiado y que limitarlo a una lista o cantidad de compuestos restringiría de forma indebida el alcance de protección de la solicitud y de ninguna manera haría las reivindicaciones más precisas. Por lo anterior, la objeción hacia la expresión citada debe verse superada.

- 2.2. Con respecto a la expresión “uno o más” que se repite en resto del pliego reivindicatorio, se debe tener en cuenta que la capa fina del material de conversión puede incorporar más de un compuesto de referencia fotoacústica e incluir más de un sistema molecular. Por consiguiente, limitar las reivindicaciones a una cantidad o a una lista fija y determinada de compuestos de referencia fotoacústica y/o de sistemas moleculares, limitaría de forma indebida el alcance de protección de la solicitud. Por consiguiente, se solicita amablemente al Señor Examinador dar por superada esta objeción.
- 2.3. Teniendo en cuenta que la expresión “opcionalmente” ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, se debe dar por superada la objeción hacia la misma.
- 2.4. Los términos objetados en las reivindicaciones de producto por supuestamente ser resultados a alcanzar son realmente relaciones funcionales que resultan indispensables para que la persona normalmente versada en la materia pueda entender la relación existente entre los diferentes elementos estructurales del dispositivo, como por ejemplo entre la capa fina de material de conversión y el pulso láser, o entre el elemento de soporte, el láser y la barrera biológica objetivo. De esta manera, si se eliminaran las expresiones objetadas, las reivindicaciones perderían claridad y no sería posible determinar cómo interactúan los diferentes elementos del dispositivo entre sí para resolver el problema técnico objetivo de la invención.
- 2.5. Teniendo en cuenta que las relaciones funcionales son permitidas en las reivindicaciones y que necesarias para que la persona normalmente versada

en la materia pueda reproducir la invención, la objeción a estas expresiones debe verse superada.

- 2.6. Particularmente, en cuanto a la densidad de potencia óptica del pulso láser, se debe tener en cuenta que de ninguna manera la expresión relacionada con dicho concepto se refiere a un resultado a alcanzar, sino que es una descripción de una característica técnica, tangible, del pulso láser. Por ende, la objeción debe verse superada.
- 2.7. De manera similar, y con relación a las expresiones objetadas por ser funcionalidades, se le recuerda al Señor Examinador que la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD establece que *"las reivindicaciones deben incluir características estructurales y funcionales cuando para la persona del oficio normalmente versada en la materia no sea obvio el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos"*. Por consiguiente, se solicita a su Despacho dar por superadas las objeciones a estas expresiones, ya que su eliminación del pliego reivindicatorio llevaría a que la persona normalmente versada en la materia no pueda entender el funcionamiento de los elementos y por consiguiente le sea imposible reproducir el dispositivo reivindicado.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó como estado de la técnica más cercano a la invención los documentos US 01/0055435 ("*Opto-acoustic generator of ultrasound waves from laser energy supplied via optical fiber*") identificado como D1 y US 6,162,211 ("*Skin enhancement using laser light*") identificado como D2.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 4.1. La característica técnica especial divulgada en la presente solicitud es una capa fina (4) de un material de conversión opto-acústico confinado en un lado por una ventana rígida (3) y en el lado apuesto por un elemento de soporte (5), en donde estas tres partes se mantienen en un buen acople acústico por medio de un elemento estructural (6), y la capa fina (4) es especialmente capaz de generar transitorios acústicos que permeabilizan barreras biológicas cuando se ilumina con pulsos de láser. En vista de las concepciones fundamentalmente diferentes, la fabricación y la disposición funcional de

todas las partes de los dispositivos, que se discutirán en detalle de aquí en adelante, se debe volver claro que la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente divulga características especiales que satisfacen los requisitos de nivel inventivo.

- 4.2. El Examinador señala apropiadamente que D1 describe un generador optoacústico que absorbe energía láser pulsada y la convierte en un transitorio acústico por medio de expansión termoelástica. Sin embargo, esta no es la característica técnica especial descrita por D1. De hecho, el tercer párrafo de la descripción de D1 cita el estado de la técnica -la patente italiana número 1 286 836 presentada el 20 de septiembre de 1996- donde una capa de conversión aplicada sobre la punta de una fibra óptica conectada a láser pulsado también utilizó el efecto termoacústico para generar transitorios acústicos. Biagi y colaboradores publicaron en 1997 una descripción de un dispositivo basado en la conversión térmica de impulsos láser en una película metálica evaporada directamente sobre la punta de una fibra óptica (Biagi, Brenci et al., 1997). La etapa inventiva de D1 era utilizar una película de grafito pegada a la punta de la fibra óptica en la publicación US 2001/0055435, en lugar del elemento de conversión metálica como en la patente italiana número 1 286 836 y el artículo mencionado anteriormente. Utilizando el grafito aplicado al extremo de salida del haz láser de una fibra óptica, D1 enumera (comenzando en la columna 2, línea 55) las siguientes cualidades de la fuente de ultrasonidos: (a) eficiencia asociada con el alto módulo de elasticidad del grafito, (b) miniaturización con las dimensiones dadas por el área de la sección de la fibra, (c) compatibilidad electromagnética, (d) ancho de banda y (c) resistencia al desgaste sin daño apreciable con la radiación láser.

- 4.3. Para señalar distintiva y específicamente las diferencias entre el dispositivo de D1 y el de la presente solicitud, es útil citar la reivindicación 1 de D1 y la reivindicación 1 de la presente solicitud:

Reivindicación 1 de D1: Generador optoacústico de ondas de ultrasonido, que comprende una fibra óptica asociada a una fuente de energía láser y un transductor optoacústico que se aplica a dicha fibra y está diseñado para ser impactado por el haz de láser y para absorber la energía de este último, convirtiéndolo en energía térmica produciendo así la formación de ondas ultrasónicas por efecto termoacústico, en el que dicho generador optoacústico

consiste en una capa o película que contiene predominantemente grafito, que se aplica sobre una superficie de dicha fibra óptica.

Reivindicación 1 de la presente solicitud: Dispositivo para la conversión de la energía de un pulso de láser (1) emitida por una fuente de láser pulsado (2) en un transitorio acústico de banda ancha y alto impulso, especialmente capaz de aumentar la administración de uno o más compuestos en una formulación farmacológica adecuada (A) en una barrera biológica objeto o a través de la misma (B), incluyendo piel o tejido suave, caracterizado porque:

dicho pulso de láser (1) posee una densidad de potencia óptica en el rango entre 0,1 y 40 MW/cm²,

y el dispositivo se compone de:

- una capa fina (4) de un material de conversión incluyendo uno o más sistemas moleculares, en los cuales parte de la energía generada por dicho pulso de láser (1) es absorbida y genera un transitorio acústico de banda ancha y alto impulso en dicho material de conversión, mediante una expansión termoelástica y/o expansión de su volumen estructural y/o una fotodescomposición;
- un elemento estructural y/o de unión (6) colocado para mantener dicha capa fina(4) de un material de conversión y también un elemento de ventana (3) y un elemento de soporte (5) en contacto, garantizando de esta manera un acoplamiento acústico entre las tres partes;
- dicha fuente de láser pulsado (2) dispuesta para iluminar al menos 1 mm² de dicha capa fina (4) del material de conversión con dicho pulso de láser (1) en el que dicho pulso de láser (1) posea una longitud de onda que sea absorbida por dicha capa fina (4) de un material de conversión.

Se han subrayado los componentes que están presentes en el dispositivo de la presente invención, pero no en el de D1. Adicionalmente, se desea enfatizar que se especificó que la fuente de láser pulsado está dispuesta para iluminar al menos 1 mm² de la capa fina del material de conversión, que es una propiedad del dispositivo que se encuentra basada estrictamente en las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

4.4. La tabla de aquí abajo compara los componentes de los dispositivos descritos en ambas patentes:

Presente solicitud de patente	D1
Pulso de láser posee una densidad de potencia óptica en el rango entre 0,1 y 40 MW/cm2	Fuente de láser pulsado
	Fibra óptica
Elemento de ventana	
Capa fina de un material de conversión que pasa por expansión termoelástica y/o expansión de volumen estructural y/o fotodecomposición	Capa o película que contiene prevalentemente grafito que convierte energía láser en energía térmica.
Elemento de soporte	
Elemento estructural y/o de unión para mantener el elemento de ventana, la capa fina y el elemento de soporte en contacto cercano	

- 4.5. El generador de ultrasonidos de D1 está hecho solamente de una película que contiene predominantemente grafito (1) aplicado sobre una superficie de una fibra óptica (3). La presente solicitud de patente describe un dispositivo que consiste en una capa fina (4) de un material de conversión que incluye al menos un sistema molecular que absorbe el pulso láser (1) y genera ultrasonidos por expansión termoelética y/o expansión de volumen estructural y/o fotodecomposición, un elemento estructural y/o de unión (6) que mantiene en contacto estrecho la capa delgada (4), un elemento de ventana (3) y un elemento de soporte (5), y mantiene la rigidez del conjunto, y una fuente láser pulsada (2) dispuesta para iluminar la capa delgada (4), que tiene un área grande (es decir, un área mayor de 1 mm²).
- 4.6. A continuación, se resaltan y se explican con respecto a la presente solicitud de patente, las siguientes diferencias entre los dos dispositivos.
- 4.7. D1 requiere una fibra óptica que no está presente en el dispositivo actualmente reivindicado. Se muestra en la descripción de la presente solicitud de patente que el uso de la fibra óptica restringe el dispositivo al uso de bajas densidades de potencia óptica que limitan su eficacia y que la sección muy pequeña de una fibra óptica aumenta dramáticamente el tiempo para permeabilizar un área útil de la piel.

- 4.8. D1 utiliza una película que contiene predominantemente grafito. Se demostró que el grafito tiene una expansión termoelástica muy baja, una expansión de volumen insignificante y una resistencia a la fotodecomposición. El grafito limita la eficiencia del dispositivo porque tiene un bajo coeficiente de Grüneisen.
- 4.9. D1 no confina la película en ambos lados. Solamente cuando la película está debidamente confinada por elementos rígidos, como en la presente solicitud de patente, se optimiza la eficiencia de conversión optoacústica y se generan preferentemente ondas acústicas de compresión.
- 4.10. Ahora, se mencionarán las desventajas de unir la capa fina a una fibra óptica y las ventajas de unirla a una ventana rígida.
- 4.11. D1 reivindica como ventaja la miniaturización del transmisor "puesto que las dimensiones totales son dadas por la superficie de la sección de la fibra óptica, que, en general y preferiblemente, es del orden de unas pocas centésimas de milímetro cuadrado".
- 4.12. Esta es una desventaja para un dispositivo destinado a administrar fármacos a o a través de barreras biológicas tales como la piel. La superficie de las lesiones cutáneas suele ser de varios centímetros cuadrados. Una fibra óptica con una sección de núcleo de 0,01 mm² tendría que colocarse en 10.000 lugares diferentes para cubrir una superficie de 1 cm². Sería prácticamente imposible conseguir la permeabilización de la piel de una lesión en un tiempo conveniente. Los Ejemplos 5, 6, 7 y 8 de la presente solicitud de patente describen la permeabilización de la piel de 1 cm² de piel de *minipig* con un único posicionamiento del dispositivo sobre la piel. Esto sólo es posible porque el dispositivo descrito en la presente solicitud de patente no tiene ningún contacto físico entre una fibra óptica y la capa fina (4), o el elemento de ventana (3), o el elemento de soporte (5), y cada uno de estos tres componentes tiene grandes áreas. De hecho, la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente describe un dispositivo que no incluye una fibra óptica. El pulso de láser es dirigido a través del elemento de ventana (3) a la capa delgada (4) mediante la colocación apropiada del haz de láser.
- 4.13. Una segunda ventaja de tener una ventana ajustable en nuestro dispositivo en lugar de una fibra óptica de sección pequeña es la restricción impuesta por el umbral de daño de las fibras ópticas sobre la densidad de potencia óptica del impulso láser. Las permeabilizaciones cutáneas descritas en los Ejemplos

5, 6, 7 y 8 de la presente solicitud de patente emplearon un láser Nd: YAG de conmutación Q (duración del impulso láser <10 ns) con una energía de impulso de al menos 10 mJ, es decir, una potencia láser > 1 MW. Combinar tal haz láser con la sección de $0,01$ mm² de una fibra óptica conduciría a una densidad de potencia óptica > 100 GW/cm², que daña fibras ópticas actuales. Esto es bien reconocido por D1. Tal como se cita en la presente solicitud de patente, "Sin embargo, los pulsos acústicos generados por este método [D1] con capas que contienen grafito nunca se tuvieron en cuenta para la administración de fármacos y que el campo de caracterización de tejidos emplea pulsos de láser en microjulios (Biagi, Margheri et al., 2001) y esto es insuficiente para la administración de fármacos con efectos terapéuticos".

- 4.14. Una tercera ventaja de tener una ventana ajustable es generar ondas acústicas planas a distancias que permitan el uso de un elemento de soporte rígido (5). De hecho, la ecuación (6) de la presente solicitud de patente muestra que "Un soporte estructural con $z = 1$ mm, con valores de $c_s = 2500$ m / s y $\tau_L = 10$ ns, requiere $r \gg 0,2$ mm. Por tanto, es posible focalizar un haz de láser en un radio de 1 mm y aun así producir una onda acústica plana". La Eq. (6) con los parámetros apropiados para el elemento de soporte muestra que un rayo láser enfocado a un radio inferior a 1 mm no producirá una onda acústica plana después de un elemento de soporte con un grosor de 1 mm. Como se describe en el punto 3, la presencia de un elemento de soporte rígido (5) es una característica esencial de la presente invención. La rigidez del elemento de soporte (5) requiere un espesor $z > 1$ mm, que a su vez requiere una capa fina (4) y una ventana (3) con una superficie mayor que "unos pocos centésimos de un milímetro cuadrado".
- 4.15. Por lo tanto, el uso de una ventana en lugar de una fibra óptica para confinar un lado de la capa delgada permite: (i) la generación de transitorios acústicos más altos con el uso de densidades de potencia óptica más altas, que son más eficientes en la permeabilización de la piel; (ii) la generación de transitorios acústicos en un área 10.000 veces mayor que el área activa del dispositivo descrito por Biagiin D1, que es de importancia crítica para la permeabilización de áreas de piel eficaces; (iii) el uso de un elemento de soporte con un espesor suficiente para ser rígido y permitir que una onda acústica plana alcance la barrera biológica. Esto demuestra que el uso de un elemento de ventana con una superficie grande y un alto umbral de daño es una característica técnica especial sobre la técnica anterior.

- 4.16. A continuación, se analizará la baja eficiencia de películas que comprenden prevalentemente grafito, versus materiales con amplia expansión termo-elástica.
- 4.17. De acuerdo con D1, una ventaja técnica especial del grafito es su alto módulo de elasticidad (Young), $Y = 50 \text{ GPa}$, comparado con el de polímeros tales como poliestireno, $Y = 3 \text{ GPa}$ (datos de la referencia (Childs 2002)). La magnitud del módulo elástico refleja la amplitud de las fuerzas necesarias para cambiar la separación entre átomos adyacentes en el material.
- 4.18. Las ecuaciones (2) y (3) en la presente solicitud de patente muestran que la amplitud de las ondas fotoacústicas es proporcional a la energía térmica liberada (H_{th}), donde el factor de proporcionalidad es el coeficiente de Gruneisen Γ ,

$$\Delta P = \frac{\Gamma}{Ah} H_{th}$$

$$\Gamma = \frac{\alpha}{C_p \rho \beta} = \frac{\alpha K}{C_p \rho}$$

y expresan el coeficiente de Gruneisen en términos del coeficiente de dilatación térmica (α), de la capacidad calorífica específica a presión constante (C_p), de la densidad (ρ) y de la compresibilidad isotérmica (β). La compresibilidad isotérmica es el recíproco del módulo de masa (K), que es una extensión del módulo de Young a tres dimensiones. Por lo tanto, un alto módulo de Young debe contribuir efectivamente a un ΔP grande y, en consecuencia, a una onda fotoacústica mayor, como se reivindica D1. Sin embargo, las ecuaciones (2) y (3) de la presente solicitud de patente muestran que hay otras propiedades de la película que contribuyen a Γ . Cuando se tienen en cuenta estas otras propiedades, se observa que el grafito pirolítico tiene un coeficiente de Gruneisen muy bajo, $\Gamma \approx 0,02$, también observado para otros tipos de grafito, cuando se compara con el de poliestireno, $\Gamma \approx 0,7$ y otros tipos de polímeros (Datos de la referencia (Childs 2002)). Aunque el grafito tiene un alto módulo de elasticidad, también tiene un coeficiente de expansión térmica muy bajo y este parámetro posterior produce películas que contienen predominantemente grafito que son generadores optoacústicos pobres de ondas de ultrasonido. El coeficiente de expansión térmica del grafito pirolítico es $\alpha = 2 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ mientras que el del poliestireno es $\alpha = 220 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ (datos de la referencia (Childs 2002)).

- 4.19. La presente solicitud de patente enseña por primera vez que "Maximizar la eficacia de la conversión del poder del láser en un transitorio acústico mediante procesos termoelásticos requiere la elección de materiales con grandes coeficientes de Grüneisen" y la definición de Γ demuestra que un gran coeficiente de la expansión térmica se requiere para tener una amplia expansión termoelástica. Esto claramente no es el caso de la "película que contiene predominantemente grafito" revelada por D1, pero es el caso de las películas de poliestireno reveladas en los Ejemplos de la solicitud de patente. Aunque D1 describe una capa delgada de material de conversión que contiene predominantemente grafito que absorbe energía láser pulsada y la convierte en un transitorio acústico mediante expansión termoelástica, la expansión termoelástica del grafito es tan baja que la conversión es ineficiente. La presente solicitud de patente revela la importancia de tener un alto coeficiente de Gruneisen (y, en consecuencia, un gran coeficiente de expansión térmica), en lugar de un alto módulo de elasticidad, para generar ondas acústicas de alta intensidad. La gran expansión termo-elástica de las películas descritas en la presente solicitud de patente es una característica técnica especial sobre la técnica anterior.
- 4.20. Ahora, se analizarán las ventajas de confinar rígidamente la película de ambos lados y mantener todas las partes en contacto cercano.
- 4.21. D1 describe un generador optoacústico de ondas de ultrasonidos con una película de grafito unida a una fibra óptica en un lado y libre en el lado opuesto. El generador optoacústico descrito en la solicitud de patente comprende un elemento de ventana (3) en un lado del material de conversión (4), dicho material de conversión (4), un elemento de soporte (5) en el otro lado del material de conversión (4), y un elemento estructural (6) que mantiene todas las tres partes en contacto cercano. Una diferencia obvia entre el dispositivo de D1 y el dispositivo descrito en la presente solicitud de patente es que la película (4) está confinada en ambos lados por barreras mecánicas rígidas, es decir, el elemento de ventana (3) y el soporte (5), mientras que en el dispositivo de D1 la película no está confinada en un lado. A continuación, se muestra con referencia a la presente solicitud de patente que es necesario confinar el material de conversión para generar transitorios acústicos de alto impulso y de banda ancha, especialmente capaces de mejorar el suministro de un compuesto en una formulación farmacológica adecuada (A) o a través de una barrera biológica diana SEGUNDO).

4.22. El párrafo de la presente solicitud de patente enseña que "El diseño de conversos fotoacústicos eficaces de energía de pulsos de láser debe considerar también que la generación de la onda de presión en la presencia de una interfaz rígida conduce a una presión más alta que en el caso De una interfaz libre (Sigrist 1986). Se observó que la restricción acústica del convertidor fotoacústico por los cuadros de cuartos aumenta la amplitud de ondas fotoacústicas de 20-MHz en un factor de casi 100 (von Gutfeld y Melcher 1977). Además, en el caso del transistor acústico generado por la expansión termoelástica, la presencia de una interfaz rígida transformar el transistor de esfuerzo consistente en una compresión seguida de una rarefacción en un impulso de compresión unidireccional (Carome, Clark y otros 1964) ". Por lo tanto, el elemento de soporte (5) tiene dos propósitos que están ausentes en el dispositivo revelado por D1: (i) confinar el material de conversión (4) por límites rígidos para aumentar el rendimiento de conversión; (ii) transformar la onda acústica en un transitorio de tensión constituido predominantemente por un impulso compresivo. Esto puede apreciarse comparando las ondas fotoacústicas en la Figura 3 con las de la Figura 1 de la presente solicitud de patente. La Figura 3 presenta ondas teóricas caracterizadas por amplitudes aproximadamente iguales de picos de compresión y rarefacción, mientras que la Figura 1 muestra ondas experimentales caracterizadas por amplitudes de compresión que son mucho más altas que las amplitudes de rarefacción. La naturaleza predominantemente compresiva de los transitorios de tensión generados por el dispositivo puede apreciarse también en la figura 2a de la ref. (Sa, Serpa et al., 2013).

4.23. La relevancia de incrementar el pico de compresión a expensas del pico de rarefacción está relacionada con el Índice Mecánico definido por la ecuación (5). La presente solicitud de patente revela que "Las burbujas de cavitación transitoria se deben evitar y que pueden causar daños a los tejidos biológicos a expandirse en un tamaño milimétrico para luego colapsar. La probabilidad de que la exposición a transitorios acústicos se produce por inertización (o transitoria) por el índice mecánico (MI)

$$MI = \frac{P_{r\max}}{\sqrt{f}}$$

donde "prmax" es la presión rarefaccional (de tracción) pico y f es la frecuencia central (nominal) de los transitorios acústicos. Un valor más alto de MI indica una mayor probabilidad de cavitación". Por lo tanto, el

confinamiento del material de conversión (4) entre el elemento de ventana (3) y el elemento de soporte (5) aumenta el pico de compresión de las ondas acústicas que favorece la permeabilización de la membrana biológica, disminuyendo al mismo tiempo el pico de rarefacción que es responsable de la cavitación. Este confinamiento permite una permeabilización más eficiente con menos daño al tejido biológico, lo cual es otra característica técnica especial sobre la técnica anterior.

4.24. Finalmente, el generador optoacústico descrito en la presente solicitud de patente incluye un elemento estructural y/o de unión (6) que no está presente en el dispositivo de D1. Este elemento es necesario para mantener el elemento de ventana (3), el material de conversión (4) y el elemento de soporte (5) en contacto cercano. Los gradientes de alta presión generados por el dispositivo descrito en la presente solicitud de patente son capaces de desplazar los corneocitos de sus posiciones de empaquetamiento naturales y de permeabilizar la piel. También pueden desplazar los elementos (3), (4) y (5) de contacto cercano y erosionar la eficacia del dispositivo. El elemento estructural y/o de unión (6) impide este desplazamiento y mejora la durabilidad del dispositivo.

4.25. En resumen, el nivel inventivo de la presente solicitud de patente se apoya en las siguientes características técnicas especiales:

- Un material de conversión optoacústica con un área no limitada por la pequeña sección de una fibra óptica, permitida por el uso de una ventana, que permite una permeabilización eficiente de áreas de la piel que son relevantes para el tratamiento de trastornos de la piel. En la presente solicitud de patente la capa delgada del material de conversión está confinada por una ventana y no está pegada a una fibra óptica.
- Conversión optoacústica eficiente utilizando materiales con alta expansión termoelétrica y/o expansión de volumen estructural y/o fotodecomposición, en lugar de usar grafito que tiene una expansión termoelástica muy baja, una expansión de volumen despreciable y resistencia a la fotodecomposición.
- Un material de conversión rígidamente confinado, con un estrecho contacto entre la ventana, el material de conversión y el material de soporte, que aumenta drásticamente el pico de compresión de la onda acústica manteniendo un pico de rarefacción relativamente bajo y permite una permeabilización eficiente y segura de las barreras biológicas.

4.26. Además, las funciones del dispositivo, los problemas abordados y los campos de aplicación de D1 y la presente solicitud de patente son totalmente diferentes. La tabla siguiente presenta una comparación entre las funciones del dispositivo de los dos dispositivos:

Presente solicitud de patente	D1
Problema a resolver: las barreras biológicas son impermeables a muchos medicamentos y pueden limitar su eficacia terapéutica.	Problema a resolver: los conjuntos de transductores utilizados para generar y detectar ultrasonidos en las técnicas de diagnóstico requieren un haz de cables eléctricos en los que es inevitable la interferencia entre la señal de excitación de alto voltaje y la señal de recepción de baja tensión.
Solución: generación de transitorios acústicos de alto impulso y de banda ancha, especialmente capaces de potenciar el suministro de al menos un compuesto en una formulación farmacológica (A) adecuada o a través de una barrera biológica diana (B), mejorando así la eficacia terapéutica	Solución: utilizar una fibra óptica para conducir luz láser pulsada a un generador optoacústico, evitando el uso de altos voltajes para producir la señal de excitación, mejorando así la relación señal-ruido.

4.27. En vista de las características técnicas especiales descritas en la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente y explicadas anteriormente, el solicitante mantiene que la presente invención hace una contribución sobre la técnica anterior.

4.28. El Examinador también hace referencia a que "el documento D2 divulga métodos de aplicación de luz láser a la piel". La reivindicación 1 de D2 describe: "Un proceso de tratamiento de la piel para aumentar la tensión y elasticidad en una región de piel humana incluyendo tejido dérmico, que incluye las etapas de:

(A) colocar en la dermis un material absorbente de energía que tiene una alta absorción óptica de al menos una banda de frecuencia de luz, en el que el material absorbente de energía es grafito en un hilo y el hilo se coloca en la dermis cosiendo el hilo a través de la dermis; y

(B) iluminar la región de la piel con al menos una banda de frecuencia de luz, una parte que penetra en la región de la piel y se absorbe en el material absorbente de energía afectando de este modo al tejido dérmico para proporcionar una mayor elasticidad para la región de la piel.”

4.29. Por lo tanto, D2 enseña la colocación de un material absorbente de energía "en la dermis". La dermis es la capa de la piel debajo de la epidermis, y la epidermis es la capa debajo del estrato córneo, que es la capa más externa de la piel. Por lo tanto, la luz sólo puede ser absorbida por el material después de penetrar en la piel. Esto es lo opuesto al dispositivo que se enseña en la presente solicitud de patente, donde el material absorbente de energía se coloca entre la fuente de luz y la piel, y la luz no llega a la piel. El diseño, los componentes y las funciones de los dispositivos descritos en D2 y en la presente solicitud de patente son totalmente independientes.

4.30. El examinador también se refiere a la figura 23 de D2 para indicar que "la utilización de un elemento estructural y/o de unión y también un elemento de ventana y un elemento de soporte en contacto para mantener la capa final de un material de conversión, garantizando de esta manera un acoplamiento acústico entre las tres partes, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un aparato de enfriamiento (200) que incluye una ventana (202)". D2 describe la Figura 23 como un "aparato de enfriamiento", y todos los componentes del aparato se describen con respecto a la única función de disipar el calor generado por la luz. Nada en D2 enseña acerca del acoplamiento acústico entre un material absorbente de energía y la piel. De hecho, es imposible afectar el acoplamiento acústico entre un material absorbente de energía y un elemento de ventana como se describe en D2, incluyendo la figura 23, porque el material absorbente de energía y el elemento de ventana no están en contacto físico en el dispositivo descrito en D2. El elemento de la ventana se coloca sobre el estrato córneo y el material absorbente de la energía está en la dermis. No están en contacto y la ventana no puede afectar el acoplamiento acústico en D2. Contrariamente a la declaración del Examinador que "la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un elemento estructural y/o de unión y también un elemento de ventana y un elemento de soporte en contacto del documento D2 en el generador optoacústico de ondas ultrasónicas divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, la persona versada en la materia no utilizaría una ventana destinada a disipar el calor en un dispositivo sin acoplamiento acústico, para aumentar el

acoplamiento acústico en un dispositivo con una fibra óptica. Esto es incorrecto, porque el grafito está pegado a la fibra óptica en D1 y la ventana tendría que ser colocada en el pegamento.

- 4.31. El examinador indica que "el problema técnico objetivo que busca resolver esta invención se puede formular así: '¿cómo modificar el generador óptico de ondas ultrasónicas conocido en D1 para mantener la capa fina de un material de conversión, garantizando de esta manera un acoplamiento acústico Entre las tres partes?'. Este es un tema relevante que se resuelve en la presente solicitud de patente, pero no es la cuestión esencial.
- 4.32. La cuestión general abordada por la presente solicitud de patente es evidente en la reivindicación 1: Cómo convertir "energía de un pulso de láser (1) emitida por una fuente de láser pulsado (2) en un transitorio acústico de banda ancha y alto impulso, especialmente capaz de aumentar la administración uno o más compuestos en una formulación farmacológica adecuada (A) en una barrera biológica objeto a través de la misma (B)"?
- 4.33. El dispositivo revelado en la solicitud de patente resuelve este problema por primera vez, revelando:
1. Un material de conversión optoacústica con un área no limitada por la sección pequeña de una fibra óptica (una ventana en lugar de una fibra óptica).
 2. Conversión optoacústica eficiente (materiales con alta expansión termoelétrica y / o expansión de volumen estructural y / o fotodecomposición en lugar de grafito).
 3. Un material de conversión rígidamente confinado (un contacto estrecho entre la ventana, el material de conversión y el material de soporte).
- 4.34. De acuerdo con lo anterior, aún si se combinara D1 con D2, no sería posible llegar de manera obvia a todas y cada una de las características técnicas del dispositivo divulgado en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por consiguiente, amablemente se solicita a su Despacho reconocer que la invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

Referencias

Biagi, E., M. Brenci, S. Fontani, L. Masotti and M. Pieraccini (1997). "Photoacoustic Generation: Optical Fiber Ultrasonic Sources for Non-Destructive Evaluation and Clinical Diagnosis." Opt. Rev. **4**: 481-483.

Biagi, E., F. Margheri and D. Menichelli (2001). "Efficient laser-ultrasound generation by using heavily absorbing films as targets." IEEE Trans. Ultraon., Ferroelect., Fre. Contr. **48**: 1669.

Carome, E. F., N. A. Clark and C. E. Moeller (1964). "Generation of acoustic signals in liquids by Ruby laser-induced thermal stress transients." Appl. Phys. Lett. **4**: 95-97.

Childs, W. H. (2002). Thermomechanical Properties of Selected Space-Related Materials. El Segundo, CA, The Aerospace Corporation.

Sa, G. F. F., C. Serpa and L. G. Arnaut (2013). "Stratum corneum permeabilization with photoacoustic waves generated by piezophotonic materials." J. Control. Release **167**: 290-300.

Sigrist, M. W. (1986). "Laser generation of acoustic waves in liquids and gases." J. Appl. Phys. **60**: R83.

von Gutfeld, R. J. and R. L. Melcher (1977). "20 MHz acoustic waves from pulsed thermoelastic expansions of constrained surfaces." Appl. Phys. Lett. **30**: 257.

5. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

6. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones;
- Anexo I – D1
- Anexo II – Presente invención
- Anexo III – D2

7. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

GEC

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Dispositivo para la conversión de la energía de un pulso de láser (1) emitida por una fuente de láser pulsado (2) en un transitorio acústico de banda ancha y alto impulso, especialmente capaz de aumentar la administración de uno o más compuestos en una formulación farmacológica adecuada (A) en una barrera biológica objeto o a través de la misma (B), incluyendo piel o tejido suave, caracterizado porque:

dicho pulso de láser (1) posee una densidad de potencia óptica en el rango entre 0,1 y 40 MW/cm²,

y el dispositivo se compone de:

- una capa fina (4) de un material de conversión incluyendo uno o más sistemas moleculares, en los cuales parte de la energía generada por dicho pulso de láser (1) es absorbida y genera un transitorio acústico de banda ancha y alto impulso en dicho material de conversión, mediante una expansión termoelástica y/o expansión de su volumen estructural y/o una fotodescomposición;
- un elemento estructural y/o de unión (6) colocado para mantener dicha capa fina(4) de un material de conversión y también un elemento de ventana (3) y un elemento de soporte (5) en contacto, garantizando de esta manera un acoplamiento acústico entre las tres partes;
- dicha fuente de láser pulsado (2) dispuesta para iluminar al menos 1 mm² de dicha capa fina (4) del material de conversión con dicho pulso de láser (1) en el que dicho pulso de láser (1) posea una longitud de onda que sea absorbida por dicha capa fina (4) de un material de conversión.

2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicha densidad de potencia óptica en el rango entre 1 y 10 MW/cm².

3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicha capa fina (4) de un material de conversión es una película de óxido mesoscópico nanocrystalino o partículas calcógenas con áreas de superficie internas elevadas, incorporando una capa uno o más compuestos de referencia fotoacústica absorbidos en las nanopartículas, en la cual dichos compuestos de referencia fotoacústica absorbes parte del pulso del láser (1).

4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha capa fina (4) de un material de conversión es una película de polímero

incorporando uno o más compuestos de referencia fotoacústica, en la cual dichos compuestos de referencia fotoacústica absorben parte del pulso de láser (1).

5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha capa fina (4) de un material de conversión es una capa de una solución con uno o más sistemas moleculares que absorben parte del pulso de láser (1), y el disolvente posee parámetros termoelásticos elevados, como se expresan por el respectivo coeficiente de Grüneisen.

6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha capa fina (4) de un material de conversión es una película de polímero, con un umbral de ablación inferior a la fluencia de láser de 50 mJ/cm² para los láseres con pulsos de nanosegundos.

7. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por:

que el grosor de dicha capa fina (4) de un material de conversión es entre 0,01 y 400 µm, y el dispositivo se compone de un elemento ventana (3) dispuesto entre dicha capa fina (4) de un material de conversión y dicha fuente de láser pulsado (2), en la cual dicho elemento ventana (3) es rígido y transparente a dicho pulso de láser (1) y tiene una impedancia acústica que es elevada con respecto a la de la capa fina (4) de un material de conversión y restringe la expansión o proyección de dicho transitorio acústico en su lado de dicha capa fina (4) de un material de conversión.

8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado porque dicho grosor de dicha capa fina (4) de un material de conversión es entre 0,1 y 20 µm.

9. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque dicha capa fina (4) de un material de conversión absorbe más del 99% del pulso de láser incidente en la profundidad de los primeros 100 µm de dicho material de conversión expuesto a dicho pulso de láser (1), que potencian la excitación electrónica y/o vibracional y/o rotacional en dicha capa fina (4) del material de conversión, y el dispositivo incluye como opción dicho elemento ventana (3).

10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado porque pulso de láser incidente es un laser de en infrarrojo.

11. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, caracterizado porque dicha fuente láser (2) genera pulsos de láser con duraciones entre 0,1 y 100 ns.

12. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11 caracterizado porque dicha fuente láser (2) genera pulsos de láser con duraciones entre 0,5 y 20 ns.

13. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque dicha fuente de láser pulsado (2) genera una energía por pulso entre 0,1 y 100 mJ/cm².

14. Dispositivo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se compone de un elemento de soporte (5) dispuesto con respecto a dicho elemento ventana (3) al otro lado de dicha capa fina (4) de un material de conversión, específicamente entre dicha capa fina (4) de un material de conversión y una barrera biológica objetivo (B), en la cual dicho elemento de soporte (5) evita una irradiación directa de láser, protege dicha barrera biológica objetivo (B) de la irradiación directa del láser, y posee una impedancia acústica predefinida, en el rango y/o cercana a la impedancia acústica de dicha barrera biológica objetivo (B) y es reflectante para reflejar la mayor parte del pulso de láser (1) que no es absorbido por dicha capa fina (1) volviendo a atravesar dicha capa fina (4) y dicho elemento ventana (3) y así proporcionar un segundo paso del pulso de láser (1) por el dispositivo.

15. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, caracterizado porque el grosor de dicho elemento de soporte (5) es entre 0,1 y 10 mm.

16. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizado porque grosor de dicho elemento de soporte (5) es entre 0,2 y 2 mm.

17. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque dicho elemento estructural y/o de unión (6) puede ser de construcción rígida o flexible, o sellante o cemento.

18. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se compone de una guía óptica (7) capaz de dirigir dicho pulso de láser (1) de dicha fuente de láser pulsado (2) a dicha capa fina (4) de un material de conversión, en el cual dicha guía óptica (7) es una o más fibras

ópticas con el extremo proximal acoplado a la fuente de láser pulsado (2) y el extremo distal dirigido a dicho elemento ventana (3).

19. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque dicha guía óptica (7) es movable o dirigida a ópticas movibles, y dirige, mediante un control externo o remoto, incluyendo por medio de incorporación en el elemento estructural (6), pulsos de láser (1) sucesivos a distintas partes más pequeñas de la capa fina (4) que absorbe parte del pulso de láser (1), de modo que una secuencia de pulsos de láser es absorbida en dichas partes (distintas) pero finalmente una parte sustancial de la capa fina (4) es irradiada.