

CASTELLANOS

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0008856**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE AZÚCAR GRANULADO Y UN BIOMATERIAL DE HIDROGEL”**

Solicitantes: **HACKENSACK UNIVERSITY MEDICAL CENTER**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 10240** notificado en septiembre 18 de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción a la patentabilidad

Con respecto a las objeciones realizadas a las reivindicaciones 12 a 14 por corresponder a materia relacionada con métodos de tratamiento, se señala a su Despacho que dichas reivindicaciones 12 a 14 han sido canceladas. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 27, literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Título

El título ha sido modificado de la siguiente manera:

“UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE AZÚCAR GRANULADO Y UN BIOMATERIAL DE HIDROGEL”

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 20, literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co**

3. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

El Examinador objeta la reivindicación 1 por carecer supuestamente de concisión. El Solicitante respetuosamente disiente.

Sin embargo, con el único propósito de acelerar la concesión, la reivindicación 1 se modificó para incorporar las limitaciones de las anteriores reivindicaciones 2 a 6.

Las objeciones del Examinador se tornan irrelevantes en vista de las reivindicaciones modificadas.

Las reivindicaciones 2 a 6 fueron canceladas y por lo tanto las objeciones con respecto a las mismas se tornan irrelevantes.

La reivindicación 7 (nueva reivindicación 2) se modificó para eliminar la marca comercial.

La reivindicación 8 (nueva reivindicación 3) se modificó para incorporar compuestos específicos en referencia a los agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, agentes antiinfecciosos (antibióticos y antifúngicos) y factores de crecimiento. Todos los compuestos mencionados en la nueva reivindicación 3 se encuentran literalmente sustentados en la memoria descriptiva.

Las reivindicaciones 9 a 11 fueron canceladas y por lo tanto las objeciones con respecto a las mismas se tornan irrelevantes.

Las reivindicaciones modificadas son claras y concisas, y se encuentran completamente sustentadas en la presentación original.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Novedad

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de novedad frente a tres documentos del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicación 1: Novedad frente al documento EP1491185 (D1).
- Reivindicación 1: Novedad frente al documento US4401651 (D2).
- Reivindicación 1: Novedad frente al documento US2011171284 (D3).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es novedosa frente a los documentos citados. Veamos:

El examinador rechazó la reivindicación 1 porque supuestamente carece de novedad frente al D1, D2 y D3. El solicitante respetuosamente disiente.

La reivindicación 1 modificada, de la cual dependen las reivindicaciones restantes, se refiere a una composición farmacéutica para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes que comprende partes iguales (1:1 v/v) de azúcar granulado y un material polimérico dilatado con agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica (un biomaterial de hidrogel); a) en donde el biomaterial de hidrogel comprende agua purificada, glicerol, hidroxietilcelulosa; una cantidad reducida de lactato de sodio y alantoína, i.) en donde el agua purificada comprende un 70% del biomaterial de hidrogel; y ii.) en donde el glicerol comprende un 30% del biomaterial de hidrogel; y b) en donde la composición farmacéutica: i) es una formulación tópica; o ii) una superficie de un vendaje está impregnada con la composición.

Frente a D1

El examinador sostiene que el D1 divulga una composición granulada externa, azúcar granulado, 2% o más de un polímero soluble en agua y 0,01-20% de un agente de reticulación.

El D1 no divulga la composición tal como se reivindica en la reivindicación 1 modificada por los siguientes motivos:

En primer lugar, el D1 no revela el biomaterial de hidrogel como se menciona en las reivindicaciones en trámite, donde el agua comprende un 70% del biomaterial de hidrogel. El D1 describe el contenido de humedad de la preparación divulgada como un 3% en masa o menos, porque un contenido excesivo de humedad puede causar que el polímero soluble en agua se disuelva, provocando así la gelificación de la preparación. (Ver el párr. [0021] del D1).

En segundo lugar, el D1 enseña que la transformación de una solución (polímero no reticulado) en un gel mediante la exudación de las partes heridas otorga una mayor capacidad de absorción de la exudación a la sacarosa [0015], cuya capacidad de absorción de exudación es baja. (Ver el párrafo [0004] del D1). Por lo tanto, el D1 desalienta el uso de sacarosa.

En tercer lugar, se hace notar que el examinador admite que el D1 carece de otros elementos de la reivindicación, como ser el uso de agua purificada, glicerol, hidroxietilcelulosa; lactato de sodio y alantoína.

Además, el D1 no divulga la hidroxietilcelulosa. En su lugar, divulga una lista exhaustiva de polímeros solubles en agua que incluyen ácido poliacrílico, ácido algínico, pectina, carmelosa, copolímero de injerto de ácido almidón-acrílico y polímero de carboxivinilo, carragenano, alcohol polivinílico, ácido algínico, etc. (Ver el párrafo [0028] del D1). Divulga asimismo que el poliacrilato de sodio es un compuesto óptimo como polímero soluble en agua (Ver el párrafo [0018] del D1). El poliacrilato de sodio es un polímero superabsorbente que puede absorber entre 100 y 1000 veces su masa en agua.

El D1 también revela que la preparación del ungüento comprende la preparación externa de un polvo/gránulos y un agente de fluidización; preferiblemente, el agente de fluidización es macrogol (Ver el párrafo [0023] del D1); el macrogol también se conoce como polietilenglicol. El polietilenglicol no es hidroxietilcelulosa.

Por lo tanto, el D1 no enseña ni divulga todos los elementos de la composición reivindicada.

En consecuencia, las reivindicaciones en trámite son novedosas frente al D1.

Frente a D2

El examinador afirma que el D2 divulga una composición para la curación de tejidos que comprende azúcar granulado, polietilenglicol, agar, alginato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio.

Por las siguientes razones, el D2 no revela el uso de azúcar granulado, ni el biomaterial de hidrogel reivindicado, ni la proporción de 1:1 v/v como se reivindica.

El D2 divulga una mezcla antimicrobiana terapéuticamente aceptable, untable, adherente, cohesiva, sustancialmente homogénea que comprende (a) 10-80 partes en peso de un nutriente tisular antimicrobiano; (b) 1 parte en peso de un agente antifúngico/antibacteriano; y (c) un vehículo, donde la miel es adecuada como (a) y/o (c). El D2 enseña una pequeña cantidad de un agente espesante adecuado, como la carboximetilcelulosa para cualquier mezcla de azúcar/vehículo que sea demasiado fluida.

El D2 desalienta el uso de azúcar granulado solo en una composición, excepto en una composición con una relación azúcar: povidona-yodo de 3.5:0.11 a 4:0.1 porque el azúcar se vuelve demasiado granular y no se adhiere a sí mismo, por lo cual resulta difícil de aplicar o mantener adherido a un apósito. (Ver el D2, col. 7, líneas 64-65). Por lo tanto, este documento no revela que el azúcar y un biomaterial de hidrogel están presentes en partes iguales en la composición como se menciona en las reivindicaciones pendientes.

En segundo lugar, el D2 no describe el biomaterial de hidrogel como se menciona en las presentes reivindicaciones. El examinador alega que el D2 revela el polietilenglicol, el agar, el alginato de sodio o la carboximetilcelulosa de sodio. Ninguno de polietilenglicol, agar, alginato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio son hidroxietilcelulosa. Asimismo, se hace notar que el D2 revela el polietilenglicol como una base del ungüento (Col. 14, línea 67- Col. 15, línea 1). La carboximetilcelulosa no es la hidroxietilcelulosa. El D2 revela la carboximetilcelulosa solamente como una sustancia cuya finalidad es tornar las composiciones que contienen azúcar menos fluidas (Col. 3, línea 10).

Por lo tanto, D2 no divulga todos los elementos de la composición reivindicada. En consecuencia, la invención reivindicada es novedosa frente al D2 por lo menos por las razones expuestas anteriormente.

Frente a D3

El D3 no divulga la composición de la reivindicación 1 tal como se reivindica. En este documento, la povidona iodada es el componente esencial de la composición descrita.

El D3 revela un apósito medicinal que comprende (a) una sacarosa; (b) una solución de povidona iodada; y (c) un agente gelificante suficiente para espesar la composición para evitar que se deslice y para liberar una cantidad deseada de sacarosa y povidona sobre una herida cuando se lo aplica. (Columna 1, párr. [0009] - [0012]).

El D3 describe el agente gelificante como un agente que, cuando se mezcla con suficiente agua, crea una composición con mayor viscosidad que puede mantener la sacarosa posicionada para que la solución de povidona iodada gelificada esté biológicamente activa. (D3, párr. [0029]). Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen gomas, polisacáridos, alginatos y diversas composiciones poliméricas sintéticas y naturales. (D3, párr. [0030]). El alginato de sodio se usa para espesar la composición (Ejemplo 1). Los hidrocoloides e hidrogeles que pueden absorber la humedad para formar un ambiente de curación húmedo no se utilizarían con una herida que exuda mucho (D3, párr. [0032]).

El D3 no revela un biomaterial de hidrogel tal como un material polimérico dilatado con agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o

plástica, en donde el biomaterial de hidrogel comprende agua purificada en un 70% del biomaterial de hidrogel, glicerol en un 30% del biomaterial de hidrogel, hidroxietilcelulosa y una cantidad reducida de lactato de sodio y alantoína como requieren las reivindicaciones en trámite.

Asimismo, el D3 no divulga azúcar granulado y un biomaterial de hidrogel en partes iguales (1:1 v/v) como requieren las reivindicaciones en trámite. En el mejor de los casos, este documento revela en el Ejemplo 1 que la proporción de azúcar -alginato de sodio es 30 g de azúcar por 5 g de alginato de sodio, lo cual no es un biomaterial de hidrogel, que tiene una relación de 6 a 1.

En consecuencia, ninguno de D1, D2 o D3 divulga la composición como se reivindica en la reivindicación 1 modificada de la cual dependen las reivindicaciones restantes; la invención reivindicada es novedosa frente a las referencias citadas.

El Solicitante respetuosamente requiere que se retire este rechazo.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es novedosa, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Nivel inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a dos documentos del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 2 a 11: Nivel inventivo frente al documento EP1491185 (D1).
- Reivindicaciones 2 a 11: Nivel inventivo frente al documento WO2010100063 (D4).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

El examinador rechazó las reivindicaciones 1-11 porque supuestamente carecen de actividad inventiva frente al D1 y al D4.

Respuesta del solicitante

El solicitante respetuosamente disiente. En primer lugar, ni el D1 ni el D4, solos o en combinación, divulgan, ya sea implícita o expresamente, todos los elementos de la reivindicación 1 de la cual dependen las reivindicaciones restantes. En segundo lugar, no hay ninguna razón por la que una persona con conocimientos medios en la materia recurra al D1 o al D4, solos o en combinación, y modifique las divulgaciones de estos

documentos para llegar a la invención reivindicada en la presente solicitud. En tercer lugar, no hay un grado razonable de previsibilidad de éxito en las modificaciones propuestas del D1 o del D4, solos o en combinación.

Cabe recordarle al examinador que la reivindicación 1 modificada de la cual dependen las reivindicaciones restantes, se refiere a una composición farmacéutica para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes que comprende partes iguales (1:1 v/v) de azúcar granulado y un material polimérico dilatado con agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica (un biomaterial de hidrogel); a) en donde el biomaterial de hidrogel comprende agua purificada, glicerol, hidroxietilcelulosa; una cantidad reducida de lactato de sodio y alantoína, i.) en donde el agua purificada comprende el 70% del biomaterial de hidrogel; y ii.) en donde el glicerol comprende el 30% del biomaterial de hidrogel; y b.) en donde la composición farmacéutica: i) es una formulación tópica; o ii) una superficie de un vendaje está impregnada con la composición.

Interpretación del problema a ser resuelto:

La interpretación que el examinador hace del problema a ser resuelto, a saber, cómo modificar las composiciones para heridas del D1 con el fin de obtener formulaciones alternativas a las divulgadas en el arte previo es incorrecta.

Como se indica en el párrafo [0088], el problema que se desea solucionar es el desarrollo de una composición eficaz para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes.

La memoria descriptiva revela que las heridas crónicas que no se curan representan un desafío importante. Divulga:

- Las heridas crónicas son heridas que no progresan por las etapas normales de cicatrización y no se reparan de una manera ordenada y en tiempo. (Ver párrafo [0017] de la memoria descriptiva).
- Las heridas crónicas se caracterizan por un lecho de herida inflamado crónicamente y la imposibilidad de curarse (Ver el párrafo [0024] de la memoria descriptiva).
- A diferencia de las heridas agudas, que generalmente cicatrizan sin intervenciones significativas, todos los tipos de heridas crónicas representan desafíos importantes para los pacientes y los encargados del cuidado. Ahora se entiende que la incapacidad de la herida crónica para cicatrizar es causada por anomalías celulares y moleculares que tienen lugar dentro del lecho de la herida (Ver el párrafo [0049] de la memoria descriptiva).
- Las anomalías celulares impiden la formación de tejido de granulación y la deposición de ECM, lo cual conduce a la formación de heridas que no cicatrizan. (Ver el párrafo [0050] de la memoria descriptiva).

- Las alteraciones en el microentorno del ECM no contribuyen a la interacción normal célula-matriz necesaria para la reparación de una herida (Ver el párrafo [0052] de la memoria descriptiva).
- La infección también retrasa la curación de una herida (Ver la sección 6.3 de la memoria descriptiva).
- El párrafo [0053] divulga el estado del arte en el cuidado de heridas crónicas al momento de presentarse la invención:
El tratamiento exitoso de una herida crónica requiere una comprensión detallada de los componentes moleculares y celulares presentes en el lecho de la herida. Actualmente, las heridas crónicas (y agudas) de diferentes etiologías se tratan usando un abordaje de múltiples pasos basado en el conocimiento contemporáneo de la cicatrización de heridas y conocido con el acrónimo TIME: los tejidos no viables (T) dentro y alrededor de una herida se eliminan mediante desbridamiento quirúrgico o agentes de desbridación, tal como la colagenasa bacteriana; la infección y la inflamación (I) se minimizan con antibióticos y preparaciones antiinflamatorias; el desequilibrio de humedad (M) se corrige, en general, con apósitos cuidadosamente seleccionados; y la epitelialización (E) y la formación de tejido de granulación se promueven mediante la aplicación de terapias específicas, tales como factores de crecimiento (Demidova-Rice T N et al., Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care; Adv Skin Wound Care; julio de 2012; 25(7): 304-314; Tomic-Canic M, Ayello EA, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H. Using gene transcription patterns (bar coding scans) to guide wound debridement and healing; Adv Skin Wound Care; 2008; 21: 487–92).
- Sin embargo, el párrafo [0054] divulga que el uso de la estrategia TIME no siempre es suficiente, ya que algunas heridas no responden a las terapias actuales.
- La sección 7.1 y las siguientes de la memoria descriptiva describen la preparación de la herida para acelerar la cicatrización endógena o para facilitar la eficacia de las terapias de heridas avanzadas y adjuntas.
- La sección 8 (párr. [0085] y siguientes) describe los procesos actuales para facilitar el tratamiento de heridas crónicas que no resultan exitosos.

Por lo tanto, la Solución al problema es la composición reivindicada para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes.

La composición reivindicada que comprende una proporción 1:1 de azúcar granulado y un biomaterial de hidrogel, y porcentajes específicos de componentes que comprenden el biomaterial de hidrogel, ejerce un efecto técnico que resuelve un problema técnico. Este efecto técnico se demuestra en los Ejemplos.

En el Ejemplo 2, que comienza en el párr. [00279], se utilizó un modelo de ratón aceptado para la curación de heridas (citando a Hunt TK et al., Antioxid Redox Signal, 2007. 9 (8): 1115-1124; Berry DP et. al. Plast Reconstr Surg, 1998.102 (1): 124-131;

discusión 132-134)). Se usaron ratones hembra reproductoras retiradas Swiss Webster (i) para demostrar la diferencia de la tasa de cerrado de la herida entre las heridas tratadas con vendajes que comprenden una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel versus un biomaterial de vendaje de hidrogel estándar de atención; (ii) para comparar y evaluar el desarrollo de la infección en las heridas que reciben vendajes que comprenden una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel vs. vendaje control; y (iii) para determinar la diferencia de la tasa de progresión y la cuantificación de los elementos claves en la reparación de tejidos entre vendajes que comprenden una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel y control.

Los ratones reproductores retirados Swiss Webster se dividieron en los siguientes 5 grupos:

1. Grupo experimental 1 (n=3) con vendaje que comprende una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel sobre las heridas para cada punto de tiempo. Un total de n=12 para este subgrupo;
2. Grupo experimental 2 (n=3) con vendaje que comprende una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel e yodo sobre las heridas para cada punto de tiempo. Un total de n=12 para este subgrupo;
3. Grupo experimental 3 (n=3) con hisopado bacteriano de la herida recibiendo el vendaje que comprende una composición que contiene azúcar granulada y un biomaterial de hidrogel sobre las heridas para cada punto de tiempo. Un total de n=12 para este subgrupo;
4. Grupo control 1 (n=3) con hisopado bacteriano de la herida recibiendo el vendaje control sobre las heridas para cada punto de tiempo. Un total de n=12 para este subgrupo; y
5. Grupo control 2 (n=3) con vendaje control sobre las heridas para cada punto de tiempo. Un total de n=12 para este subgrupo.

Se aplicó una suspensión salina de 0,1 ml que contenía 10⁶ organismos/ml de *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) (ATCC 27853) a las heridas y se frotó suavemente con una varilla de teflón estéril y se dejó secar. Se dejó secar el sitio y luego se cubrió inmediatamente con el vendaje adecuado.

Como se describe en el párrafo [00295], los resultados de este estudio son los siguientes:

- (i) en los días 2,3,4,5,6 después de la producción de la herida, el porcentaje promedio de cerrado de la herida fue mayor en el grupo con vendaje de azúcar en comparación con los grupos control y con vendaje de azúcar/yodo;
- (ii) la diferencia más grande fue al día 6 después de la producción de la herida, cuando el porcentaje de cerrado en el grupo con vendaje de azúcar fue más de 50% mayor en comparación con los grupos control y con vendaje de azúcar/yodo; (iii) en los días 7, 8, 9 después de la producción de la herida, el porcentaje promedio de cerrado de herida fue similar entre el grupo con vendaje de azúcar y el grupo control, sin embargo el

porcentaje promedio de cerrado de herida tanto del grupo con vendaje de azúcar como del grupo control fue mayor que el grupo con vendaje de azúcar/yodo;

(iv) en el día 10 después de la producción de la herida, la mayoría de las heridas en el con vendaje de azúcar cicatrizaron (promedio de cerrado de 95%) lo cual fue 1 día más temprano en comparación tanto con el grupo control (promedio de cerrado de 79%) como con el grupo con vendaje de azúcar /yodo (promedio de cerrado de 69%);

(v) en el día final 11 luego de la creación de las heridas, las heridas en el grupo con vendaje de azúcar cicatrizaron al 99 por ciento; el grupo control cicatrizó el 96 por ciento y el grupo con vendaje de azúcar/yodo cicatrizó al 86 por ciento; y

(vi) en forma global, el porcentaje promedio de cierre de herida en el grupo con vendaje de azúcar/yodo fue menor que en el grupo con vendaje de azúcar y el grupo control con una diferencia más grande entre los grupos con vendaje de azúcar y con vendaje de azúcar/yodo, en comparación con la diferencia entre el grupo con vendaje de azúcar y el grupo control.

En un segundo estudio como se describe al comienzo del párrafo [00299], se usaron ratones hembra reproductoras retiradas Swiss Webster para demostrar que el azúcar acelera la cicatrización en las heridas experimentales. Se dividió un total de 36 ratones equitativamente (n=12) en 3 grupos. Se hicieron dos heridas circulares de espesor completo por animal tratado diariamente con (i) azúcar granulada más gel para heridas (1:1) (Grupo 1); (ii) gel para heridas solamente (Grupo 2); y (iii) azúcar granulada más gel para heridas más yodo (1:1:0.17) y se sacrificó cada grupo en los días 3, 6, 9 y 11 para el análisis de los subgrupos.

[00301] Los ratones se dividieron en 3 grupos de la siguiente manera:

[00302] Grupo experimental 1: n=12 - con vendaje de azúcar sobre las heridas para cada punto de tiempo.

[00303] Grupo control 2: n=12 con vendaje control sobre las heridas para cada punto de tiempo.

[00304] Grupo experimental 3: n=12 con vendaje de azúcar e yodo sobre las heridas para cada punto de tiempo.

Como se describe en el párrafo [00310], las observaciones visuales de las heridas mostraron una epitelialización temprana e el grupo con azúcar en el día 4-5 después de la producción de la herida. En el Grupo 1, se vio una epitelialización temprana tan pronto como en el día 3, con un 50% de las heridas mostrando epitelialización en el Día 4. No se observó epitelialización en ninguna de las heridas del grupo 2 y del grupo 3 hasta el Día 5. Solo el 6% de las heridas mostraron epitelialización en el grupo 2 para el día 6, y 0% de las heridas mostraron epitelialización en el grupo 3. Un tercer observador independiente informó epitelialización en los tres grupos después de la revisión de las fotos de la cámara ARANZ. Estos resultados coincidieron con los resultados informados por la observación visual. En la observación visual también se halló que hubo más cicatrización de heridas en el grupo 1 en comparación con los grupos 2 y 3.

[00312] Los resultados de este estudio indican que las heridas cicatrizaron con una contracción desde los bordes de la herida, así como también con una epitelialización del lecho de la herida. La tasa de cerrado de la herida o de la contracción entre los grupos con azúcar, control y con azúcar/yodo fue la mayor para el grupo con azúcar. La observación visual (o sea a ojo desnudo) de la epitelialización de las heridas mostró una epitelialización temprana en el grupo con azúcar en comparación con los grupos control y con azúcar/yodo.

El D1, solo o en combinación con el D4, no enseña, divulga ni sugiere cada una de las limitaciones ya sea de manera expresa o implícita.

El D1 no enseña cada uno de los elementos de la invención reivindicada, es decir, no enseña ni divulga una composición farmacéutica para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes que comprende partes iguales (1:1 v/v) de azúcar granulado y un material polimérico dilatado con agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica (un biomaterial de hidrogel) en partes iguales (1:1 v/v), en donde el biomaterial de hidrogel comprende agua purificada, glicerol, hidroxietilcelulosa; una cantidad reducida de lactato de sodio y alantoína, i.) en donde el agua purificada comprende un 70% del biomaterial de hidrogel; en donde el glicerol comprende el 30% del biomaterial de hidrogel; y en donde la composición farmacéutica es una formulación tópica de administración no oclusiva; o la composición farmacéutica está formulada para usar en una superficie de un vendaje que está impregnado con la composición.

En primer lugar, el D1 no revela el biomaterial de hidrogel como se menciona en las reivindicaciones en trámite, donde el biomaterial de hidrogel comprende un 70 % de agua. El D1 describe el contenido de humedad de la preparación divulgada como el 3% en masa o menos, porque un contenido excesivo de humedad puede causar que el polímero soluble en agua se disuelva, provocando así la gelificación de la preparación [0021].

En segundo lugar, el D1 enseña que la transformación de una solución (polímero no reticulado) en un gel mediante el uso de una exudación en las partes heridas otorga una capacidad de absorción de exudación superior a la sacarosa [0015], cuya capacidad de absorción de exudación es baja [0004]. Por lo tanto, el D1 desalienta el uso de sacarosa.

En tercer lugar, el examinador admite que el D1 no divulga los otros elementos de la reivindicación, como ser el uso de agua purificada, glicerol, hidroxietilcelulosa, lactato de sodio y alantoína.

El D1 no divulga la hidroxietilcelulosa. En su lugar, divulga una lista exhaustiva de polímeros solubles en agua que incluyen ácido poliacrílico, ácido algínico, pectina, carmelosa, copolímero de injerto de ácido almidón-acrílico y polímero de carboxivinilo, carragenano, alcohol polivinílico, ácido algínico, etc. [0028]. Asimismo divulga el

poliacrilato de sodio como un compuesto óptimo para el polímero soluble en agua [0018]. El poliacrilato de sodio, que no es la hidroxietilcelulosa, es un polímero superabsorbente que puede absorber entre 100 y 1000 veces su masa en agua.

El D1 también revela que la preparación del ungüento comprende la preparación externa de un polvo/gránulos y un agente de fluidización; preferiblemente, el agente de fluidización es macrogol [0023]; el macrogol también se conoce como polietilenglicol. El polietilenglicol no es hidroxietilcelulosa.

Por lo tanto, el D1 no enseña ni divulga todos los elementos de la composición reivindicada.

El D4 no subsana las deficiencias del D1. El examinador sostiene que el D4 enseña una composición farmacéutica tópica que comprende un agente antiséptico y/o curativo que puede formularse con un hidrogel que puede comprender: alantoína (D4, ejemplo VI), hidroxietilcelulosa (D4, página 23, último párrafo), agua (D4, ver los ejemplos) y glicerol (ejemplo III del D4).

El D4 divulga una composición farmacéutica para aplicación tópica que comprende al menos un agente antiséptico y/o al menos un agente que promueve la cicatrización de heridas y L-arginina. En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica es una composición de hidrosomas o una composición de liposomas. (D4, página 5). El término "hidrosoma" se define como gotas acuosas que se sumergen en un medio inerte, inmiscible, no acuoso y que pueden usarse para la preparación de hidrogeles. (D4, página 13). El término "liposoma" se define como una vesícula (esférica) con un núcleo acuoso (hidrófilo) recubierto por una o más bicapas de lípidos, comúnmente fosfolípidos anfífilos. (D4, página 3). El propósito de la estructura de liposomas es descargar su carga en la piel (D4, página 15).

El D4, ya sea solo o en combinación con el D1, no contiene ninguna enseñanza, sugerencia o divulgación de todos los elementos de la reivindicación 1 en trámite de la cual dependen las reivindicaciones restantes.

El D4 no enseña la composición reivindicada. El D4 no divulga, por ejemplo, una composición que comprende partes iguales de azúcar granulado y un material polimérico dilatado en agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica (un biomaterial de hidrogel) en donde el agua purificada comprende el 70% del biomaterial de hidrogel y el glicerol comprende el 30% del biomaterial de hidrogel.

En el mejor de los casos, enseña que la cantidad del agente antiséptico y/o al menos un agente que promueve la cicatrización de heridas está en el rango de 0,10-10% en peso basado en el peso total de la composición o 1 mg a 100 mg/g de la composición, y que la concentración final de L-arginina está en el rango de 1 mM a 1000 mM, preferiblemente de 3 mM a 800 mM, más preferiblemente de 5 mM a 600 mM. El

término "agente antiséptico" se define en la página 10 e incluye alcoholes, derivados de fenol, desinfectantes orgánicos, compuestos metálicos y péptidos antimicrobianos, en particular PVP-yodo. El término "agente que promueve la curación de heridas" se define como sustancias conocidas por promover la granulación, la deposición de colágeno y la re-epitelización de heridas, incluidos factores de crecimiento, colágeno, metaloproteinasas de matriz, alantoína, compuestos de azuleno y vitaminas (página 11). La cantidad de L- arginina descrita es de al menos 0,10% a 40% en peso de L- arginina y al menos un agente activo adicional. (Ver la página 9, párrafo 2 del D4).

Por lo tanto, el D4 no subsana las deficiencias del D1.

No hay enseñanza, sugerencia o motivación en el arte previo que lleve a un experto en la materia a modificar el D1 o el D4, solos o en combinación, para arribar a la invención reivindicada.

El solicitante sostiene que una persona con conocimientos medios en la materia no tendría motivos para seleccionar elementos diferentes del D1 y el D4, modificarlos y combinarlos para llegar a la invención reivindicada en la presente solicitud.

En primer lugar, cabe argumentar que el D1 desaconseja el uso de la sacarosa porque su capacidad de absorción de exudación es baja. (par. [0004])

En segundo lugar, el D1 enseña que una característica principal de las preparaciones externas inventivas para heridas reside en que el polímero soluble en agua se disuelve a medida que la preparación absorbe la exudación en las áreas heridas, y simultáneamente el polímero muestra la transición de fase a un gel mientras está reticulado por el agente de reticulación, aunque la preparación se encuentre en forma de polvo/gránulos o en forma de ungüento antes de su uso. Como resultado, la preparación puede extenderse a cada orificio y rincón de las partes heridas. (Ver la memoria descriptiva, párrafo [0024]).

En tercer lugar, el D1 enseña que es muy importante que la composición tenga un contenido de humedad del 3% en masa o menor para retener el estado de polvo/gránulo; una adición excesiva de contenido de humedad por encima del 3% en masa puede quitar plasticidad a la preparación a medida que el polímero soluble en agua se disuelve y progresa la reticulación, lo cual impide que la preparación exhiba sus propiedades inherentes [0044].

En cuanto al D4, se hace notar que este documento usa hidrosomas (es decir, gotas acuosas sumergidas en un medio inerte, inmiscible y no acuoso que pueden usarse para la preparación de hidrogeles) o liposomas, es decir, una vesícula (esférica) con un núcleo acuoso (hidrófilo) recubierto por una o más bicapas de lípidos, como portadores de los ingredientes activos donde los ingredientes activos están completamente encapsulados dentro de las partículas de liposomas o hidrosomas o completamente unidos a la superficie externa de las partículas de liposomas o hidrosomas o

parcialmente encapsulados y parcialmente unidos a la superficie externa (página 17) para permitir una penetración más profunda en la piel.

Por lo tanto, la combinación del D1 y el D4 afectaría el propósito previsto del D1.

El propósito del D1 es que la preparación permanezca en la superficie externa y no penetre demasiado profundamente en las partes heridas, de modo que pueda extenderse a cada orificio y rincón de las partes heridas, el polímero soluble en agua absorbe el exudado y luego es fácilmente separado de la herida como una masa después del uso. Modificar el D1 con el D4 permitiría la penetración en las capas más profundas de la piel, lo cual frustraría el propósito del sistema descrito en el D1. Por eso, el solicitante respetuosamente afirma que una persona con conocimientos medios en la materia no tendría motivos para combinar estas características del D1 y el D4.

En segundo lugar, el solicitante señala que en cada uno de los ejemplos de realización III, IV y V del D4, se añaden 100 g de agua para preparar la forma final del fármaco. Al respecto, cabe señalar que el D1 enseña que es extremadamente importante que la composición tenga un contenido de humedad del 3% en masa o inferior para retener el estado de polvo/gránulo; una adición excesiva de contenido de humedad por encima del 3% en masa puede privar de plasticidad a la preparación a medida que el polímero soluble en agua se disuelve y progresa la reticulación, lo cual impide a la preparación mostrar sus propiedades inherentes. Modificar el D1 con el D4 afectaría por lo tanto el propósito del sistema descrito en el D1.

En consecuencia, una persona con conocimientos medios en la materia no tendría motivos, al leer las divulgaciones del D1 y el D4, para seleccionar los diversos elementos divulgados en ambos documentos para arribar a la invención reivindicada.

Por ende, las reivindicaciones en trámite son inventivas frente al D1 y al D4, por lo cual el rechazo debería ser retirado.

No existe grado razonable de previsibilidad de éxito en las modificaciones propuestas del D1 y el D4.

Una persona con conocimientos medios en la materia no habría tenido expectativa razonable de éxito de arribar a la invención tal como se reivindica en la reivindicación 1 sobre la base de las enseñanzas del D1 en combinación con el D4.

El D1 enseña que los siguientes parámetros son críticos para la invención descrita en ese documento:

- El D1 enseña que una característica principal de las preparaciones externas inventivas para heridas reside en que el polímero soluble en agua se disuelve a medida que la preparación absorbe la exudación en las áreas heridas, y de manera simultánea el polímero muestra una transición de fase a un gel mientras

está reticulado por el agente de reticulación, aunque la preparación es en forma de polvo/gránulos o en forma de ungüento antes de su uso. Como resultado, la preparación puede esparcirse a cada orificio y rincón de las partes heridas (Ver la memoria descriptiva, párrafo [0024]).

- El D1 enseña que es fundamental que la composición del D1 tenga un contenido de humedad del 3% en masa o menor para retener el estado de polvo/gránulo; una adición excesiva de contenido de humedad por encima del 3% en masa puede privar a la preparación de plasticidad a medida que el polímero soluble en agua se disuelve y progresa la reticulación, lo cual impide que la preparación muestre sus propiedades inherentes [0044].
- El D1 enseña que el propósito es que la preparación permanezca en la superficie externa y no penetre demasiado profundamente en las partes heridas, de modo que pueda extenderse a cada orificio y rincón de las partes heridas, el polímero soluble en agua absorbe el exudado y luego se separa fácilmente de la herida como una masa después del uso.

Por su parte, el D4 enseña que los siguientes parámetros son críticos para la invención descrita en ese documento:

- El D4 enseña hidrosomas (es decir, gotas acuosas sumergidas en un medio inerte, inmiscible, no acuoso que puede usarse para la preparación de hidrogeles) o liposomas que se refieren a una vesícula (esférica) con un núcleo acuoso (hidrófilo) recubierto por una o más bicapas de lípidos, como vehículo para los ingredientes activos donde los ingredientes activos están completamente encapsulados dentro de las partículas de liposomas o hidrosomas o completamente unidos a la superficie externa de las partículas de liposomas o de hidrosomas o parcialmente encapsulados y parcialmente unidos a la superficie externa (página 17). Los vehículos de hidrosomas o liposomas permiten una penetración más profunda en la piel con liberación prolongada.
- El D4 enseña que los ingredientes activos comprenden L-arginina en combinación con un agente antiséptico; L-arginina en combinación con un agente que promueve la curación de heridas; y L-arginina en combinación con un agente antiséptico y un agente que promueve la curación de heridas. Por lo tanto, la L-arginina es crítica para las composiciones del D4.

Ninguna de las referencias proporciona indicación alguna sobre cuál de las muchas opciones posibles tendría éxito si se modificara su invención como para motivar a un experto en la materia a llegar a la invención tal como se reivindica actualmente sin utilizar la presente memoria descriptiva como una hoja de ruta para encontrar los componentes del arte previo, lo cual es inadmisibles.

En consecuencia, una persona con conocimientos medios en la materia no habría tenido expectativa razonable de éxito de llegar a la invención como se reivindica en la reivindicación 1 modificada sobre la base de las enseñanzas del D1 en combinación con el D4 y mantener a su vez los elementos esenciales de cada divulgación.

Como la invención reivindicada es inventiva, el rechazo debería ser retirado.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6. Petición

- Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
- De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Pago en línea de tasa por un examen de patentabilidad adicional

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4949

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el cierre de heridas crónicas no cicatrizantes CARACTERIZADA PORQUE comprende partes iguales (1:1 v/v) de azúcar granulado y un material polimérico dilatado en agua que da como resultado una estructura sólida, semisólida, pseudoplástica o plástica (un biomaterial de hidrogel),

a. en donde el biomaterial de hidrogel comprende agua purificada, glicerol, hidroxiletilcelulosa y una cantidad reducida de lactato de sodio y alantoína,

i) en donde el agua purificada comprende el 70% del biomaterial de hidrogel;

ii) en donde el glicerol comprende el 30% del biomaterial de hidrogel; y

b. en donde la composición farmacéutica

i) es una formulación tópica; o

ii) una superficie de un vendaje está impregnada con la composición.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el vendaje comprende un vendaje oclusivo seleccionado del grupo que consiste en un vendaje de película, un vendaje de película semipermeable, un vendaje de hidrogel, un vendaje de hidrocoloide, y una combinación de los mismos y una almohadilla no adhesiva.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE además comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antiinfeccioso, un factor de crecimiento y una combinación de los mismos;

i) en donde el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un mediador antiinflamatorio,

en donde el agente antiinflamatorio esteroideo se selecciona del grupo que consiste en hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa-metil dexametasona, dexametasona fosfato, beclometasona dipropionatos, clobetasol valerato, desonide, desoximetasona, desoxicorticosterona acetato, dexametasona, diclorisona, diflucortolona valerato, fluadrenolona, fluclorolona acetonida, flumetasona pivalato, fluosinolona acetonida, fluocinonida, ésteres de butilo de flucortina, fluocortolona, fluprednidenol (fluprednilideno) acetato,

flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, metilprednisolona, triamcinolona acetona, cortisona, cortodoxona, flucetona, fludrocortisona, difluorona diacetato, fluradrenolona, fludrocortisona, difluorona diacetato, fluradrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y completando con sus ésteres, cloroprednisona, clorprednisona acetato, clocortelona, clescinolona, diclorisona, diflurprednato, flucclorona, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, hidrocortisona valerato, hidrocortisona ciclopentilpropionato, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, beclometasona dipropionato, triamcinolona, y mezclas de los mismos.

en donde el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, y CP-14,304; disalcid, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, diflunisal, y fendosal; derivados de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, isoxepac, furofenaco, tiopinac, zidometacina, acematacina, fentiazac, zomepirac, clindanac, oxepinac, felbinac, y quetorolac; fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico; derivados de ácido propiónico, tales como benoxaprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, y tiaprofenic, fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona etofenamato y mezclas de los mismos.

en donde el mediador antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en un Factor de Crecimiento Transformante - beta3 (TGF-β3), un agente anti-Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-α), o una combinación de los mismos;

ii) en donde el agente analgésico es un agente no opioide o un agente opioide,

en donde el agente no opioide se selecciona del grupo que consiste en etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, nabumetona, piroxicam, acetaminofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y fenilbutazona;

en donde el agente opioide se selecciona del grupo que consiste en codeína analgésica, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina;

iii) en donde el agente antiinfeccioso es un agente antibiótico, un agente antifúngico o un factor de crecimiento,

en donde el agente antibiótico se selecciona del grupo que consiste en una penicilina, una cefalosporina, un carbacefemo, una cefamicina, un carbapenemo, un monobactamo, un aminoglicósido, un glicopéptido, una quinolona, una tetraciclina, un macrólido, una fluoroquinolona, Penicilina G, Meticilina; Nafcilina; Oxacilina; Cloxacilina; Dicloxacilina; Ampicilina; Amoxicilina; Ticarcilina; Carbenicilina; Mezlocilina; Azlocilina; Piperacilina; Imipenem; Aztreonam; Cefalotina; Cefaclor; Cefoxitina; Cefuroxima; Cefonicid; Cefmetazol; Cefotetan; Cefprozil; Loracarbef; Cefetamet; Cefoperazona; Cefotaxima; Ceftizoxima; Ceftriaxona; Ceftazidima; Cefepima; Cefixima; Cefpodoxima; Cefsulodin; Fleroxacina; Ácido Nalidíxico; Norfloxacin; Ciprofloxacina; Ofloxacina; Enoxacin; Lomefloxacina; Cinoxacin; Doxiciclina; Minociclina; Tetraciclina; Amikacina; Gentamicina; Kanamicina; Netilmicina; Tobramicina; Estreptomicina; Azitromicina; Claritromicina; Eritromicina; Eritromicina estolato; Eritromicina etil succinato; Eritromicina glucoheptonato; Eritromicina lactobionato; Eritromicina estearato; Vancomicina; Teicoplanina; Cloramfenicol; Clindamicina; Trimetoprima; Sulfametoxazol; Nitrofurantoin; Rifampina; Mupirocina; Metronidazol; Cefalexina; Roxitromicina; Co-amoxiclavuanato; combinaciones de Piperacilina y Tazobactam; y sus diversas sales, ácidos, bases, y otros derivados;

en donde el agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en Anfotericina B, Candicidina, Dermostatina, Filipina, Fungicromina, Hachimicina, Hamicina, Lucensomicina, Mepartricina, Natamicina, Nistatina, Pecilocina, Perimicina, Azaserina, Griseofulvina, Oligomicinas, Neomicina, Pirrolnitrina, Sicanina, Tubercidina, Viridina, Butenafina, Naftifina, Terbinafina, Bifonazol, Butoconazol, Clordantoina, Clormidazol, Cloconazol, Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Fenticonazol, Flutrimazol, Isoconazol, Ketoconazol, Lanoconazol, Miconazol, Omoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tioconazol, Tolciclato, Tolindato, Tolnaftato,

Fluconazole, Itraconazole, Saperconazole, Terconazole, Acrisorcina, Amorolfina, Biphenamina, Bromosalicilcloranilida, Buclosamida, Propionato de Calcio, Clorfenesina, Ciclopirox, Cloxiquina, Coparafinato, Diamtazol, Exalamida, Flucitosina, Haletazol, Hexetidina, Loflucaban, Nifuratel, Ioduro de Potasio, Ácido Propiónico, Piritona, Salicilanilida, Propionato de Sodio, Sulbentina, Tenonitrozol, Triacetina, Ujotion, Ácido Undecilénico, y Propionato de Zinc.

- iv) en donde el factor de crecimiento se selecciona del grupo que consiste en factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).