

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.

REF. Expediente No: NC2022/0002612
Solicitud de Patente a nombre de CONSEJO NACIONAL DE
INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS, UNIVERSIDAD
NACIONAL DE TUCUMAN y UNTECH INC.

Por medio del presente documento presento la respuesta a las objeciones indicadas por el Examinador en el Oficio 7155, sobre el cual manifiesto lo siguiente:

1. DE LA MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD:

A. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Se presenta un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 26 reivindicaciones, las cuales se encuentran completamente sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada, cumpliendo así con lo establecido con el artículo 34 de la Decisión 486.

Se han realizado las siguientes modificaciones a las reivindicaciones para incluir las limitaciones a las mismas:

- La reivindicación 1 fue modificada incluyendo las siguientes características:
 - o Una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizada porque comprende: etosuximida en una concentración desde 0,5 hasta 30 mg / ml; una desoxirribonucleasa; y un ácido carboxílico; modificación divulgada en la descripción inicial en los ejemplos M0, M13, M15, M16, y las antiguas reivindicaciones 15 y 20.
- La antigua reivindicación 5 ahora la reivindicación 4 fue modificada especificando el compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida, que es la etosuximida, se eliminó el plural de las enzimas desoxirribonucleasas y de los ácidos carboxílicos; modificación divulgada en la descripción inicial en los ejemplos M0, M13, M15, M16 y la antigua reivindicación 20.
- La antigua reivindicación 15 ahora la reivindicación 14 fue modificada eliminando la característica *“dicho uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con un grupo imida comprende etosuximida”*, ya que ya está especificada en la reivindicación de la cual dependen que es la reivindicación 1, se elimina la frase *“con un pH entre 4,5 y 6,5”*.
- La antigua reivindicación 16 ahora la reivindicación 15 fue modificada eliminando las frases *“uno o más”*, y se incluye la frase *“al menos un (...)”*; modificación divulgada en la descripción inicial en los ejemplos M13, M15, M16 y en la página 17, párr. 2 a 5.

- La antigua reivindicación 17 ahora la reivindicación 16 modificada eliminando las frases *“dicho compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida”*, ya que ya está especificada en la reivindicación de la cual dependen que es la reivindicación 1.
- Las antiguas reivindicaciones 21, 22, 23 y 24 ahora la reivindicación 20, 21, 22 y 23 modificadas se especifica: *“0,5 a 30 mg / ml de etosuximida”*.
- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 21, 23, 24, 27 a 33.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El Examinador realiza la siguiente objeción con respecto a un término impreciso *“(...) en las reivindicaciones 5, 7, 9, 11, 13, 19 y 20, el término: “aproximadamente” es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica”*. Los Solicitantes para dar por superada esta objeción eliminan el término impreciso de todo el capítulo reivindicatorio modificado.
- El Examinador realiza la siguiente objeción *“(...) se informa que las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15 y 16, la expresión: “uno o más” precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación”*. Los Solicitantes para dar por superada esta objeción eliminan la frase indicada por el Examinador y corrige por *“al menos uno”*, frase ampliamente utilizada y aceptada en las Oficinas de Patentes del mundo, ya que el sustento de la invención en la descripción claramente evidencia ejemplos que tienen al menos uno de los compuestos reivindicados e indica que pueden emplearse más de uno, y sus mezclas.
- Con respecto a la objeción sobre el pH, los Solicitantes no se encuentran de acuerdo con lo indicado por el Examinador, dado que el pH no es un resultado a alcanzar sino un parámetro de las composiciones y/o de procesos en el que se reivindica, lo anterior, se sustenta en lo que indica el Instructivo de Examen de Forma y Fondo de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad PI02-I06 del 23 de abril de 2023 y su anexo 1 (en adelante Guía de la SIC), donde en el numeral 4.3.13 Definición de parámetros, se indica *“(...) **Los parámetros son valores característicos de propiedades mensurables** (por ejemplo, el punto de fusión), o definidos como combinaciones matemáticas de diversas variables”*, -negrilla fuera de texto-, de acuerdo a lo anterior, el rango de pH reivindicado en las actuales reivindicaciones 17, 20, 21, 23 y 29, se encuentran enmarcado dentro de la definición de parámetro, por lo tanto, los Solicitantes, no encuentran procedente eliminarlo de las reivindicaciones indicadas.
- Para superar la objeción del Examinador por la supuesta falta de concisión de las reivindicaciones 1 y 2, los Solicitantes han definido el compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida, como etosuximida en la reivindicación 1 modificada y elimina la reivindicación 2.

- Se eliminan las reivindicaciones 23 y 24 para dar por superada la objeción realizada a estas reivindicaciones por parte del Examinador.
- En cuanto a la supuesta falta de claridad de las antiguas reivindicaciones 25 y 26 ya que reclaman un proceso para preparar una formulación farmacéutica partiendo de un kit descrito en las reivindicaciones 21 y 22, respectivamente. Los Solicitantes de acuerdo a la sugerencia del Examinador y para proporcionar claridad al preámbulo de antiguas reivindicaciones 25 y 26 ahora 22 y 23 respectivamente, eliminan la frase “la formulación”, se incluyen en el preámbulo la frase “el kit” y se incluyen las características de la primera y segunda composición indicadas en la reivindicación antigua reivindicación 21. Por su parte en la actual reivindicación 23 se elimina el texto “a partir de un kit farmacéutico”, con estas modificaciones se dan por superadas las objeciones de claridad de estas reivindicaciones.
- Finalmente, con respecto a la objeción sobre falta de sustento en la descripción de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 15, 21, 22, 26 y 34, los Solicitantes se permiten indicar que se realiza la restricción al compuesto heterocíclico con grupo imida a etosuximida en las antiguas reivindicaciones 1, 5, 15, 21, 22, 26, y 34, por lo tanto, se elimina la reivindicación 2.

Sin embargo, los Solicitantes se permiten indicar que fundamentado en lo que indica el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y la Guía de la SIC, así: *“En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que **los ejemplos son casos particulares** que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona.”* Sección 4.4 Descripción, numeral e) Pág. 121.

De acuerdo a lo anterior, los Solicitantes demuestran que la objeción realizada por el Examinador de restringir las reivindicaciones solo a los ejemplos, es incorrecta y desproporcionada, ya que **en ninguna parte de la Ley en Colombia** se indica que **solo se debe reivindicar lo que esta incluido en los ejemplos**, sino que son casos particulares para demostrar la mejor forma de realizar la invención. Por lo tanto, el sustento para la enzima desoxirribonucleasa y el ácido carboxílico se encuentran en las siguientes páginas: página 16 párrafo 6, página 17 párrafo 1, página 19 párrafo 2 y 3, página 20 párrafo 4, página 21 párrafo 1 y 5, página 23 párrafo 2, pagina 24 párrafo 2 y 3, página 31 párrafo 1, entre otras, y en los ejemplos de la solicitud.

Falta de unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

- Los Solicitantes se permiten indicar al Examinador que elimina las reivindicaciones del grupo inventivo 2.

De acuerdo con lo anterior, presentamos los argumentos que dan por superadas las objeciones de claridad de las reivindicaciones y a la falta de unidad de invención mencionadas por el Examinador en el Oficio No. 7155 notificado el 12 de mayo de 2025.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera que los siguientes documentos son relevantes para afectar la patentabilidad de la presente solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO/2006/006167	“Compositions and methods for dermatological wound healing”	19 de enero de 2006
D2	Ajwee, D.M	“Ethosuximide and phenobarbital promote wound healing via enhancing collagenization”	19 de febrero de 2011

Es así como, de acuerdo con el análisis expuesto en el oficio objeto de la presente respuesta, el Examinador concluye que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de las 1-26, 34-36. No, obstante, de manera respetuosa disiento de dichas conclusiones.

4. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

- REIVINDICACIÓN INDEPENDIENTE 1

Con el fin de demostrar el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio, y basándome en lo mencionado en la Guía de la SIC sobre el Método Problema-Solución, a continuación, expongo como el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

En este punto es preciso indicar una diferencia muy importante de la presente invención frente a D1, por lo cual no se puede considerar el documento más cercano, ya que su funcionamiento, propósito y problema a resolver nada tiene que ver con el de la presente invención, ya que D1 se enfoca en el siguiente problema “(...) **El tratamiento de la piel quemada, denominada escara, en lesiones por quemaduras agudas requiere la extirpación del tejido escarificado y la preparación del lecho de la herida para la cicatrización.** Este proceso de preparación y limpieza del lecho de la herida se conoce como desbridamiento y generalmente se intenta mediante tratamiento farmacológico o métodos manuales no quirúrgicos, incluyendo el uso de enzimas desbridantes, diseñadas para evitar la pérdida de sangre y el dolor inherentes a la cirugía. (...) Pág. 1, líneas 16 a 21.

*Existe una necesidad insatisfecha de composiciones y métodos para **desbridar el tejido de la escara de manera eficiente sin afectar el tejido sano circundante y al mismo tiempo prevenir el desarrollo de infecciones y aliviar el dolor transitorio durante el período de proteólisis inicial***. Pág. 2, líneas 13 a 16. -Negrilla y subrayado fuera de texto-

De acuerdo a lo anterior, se evidencia que el objetivo de la composición de D1 es desbridar el tejido de la escara de manera eficiente sin afectar el tejido sano circundante y al mismo tiempo prevenir el desarrollo de infecciones y aliviar el dolor transitorio durante el período de proteólisis inicial.

El desbridamiento enzimático de heridas, como se conoce en la técnica, generalmente implica dos etapas de tratamiento: primero, se limpia a fondo la herida con composiciones antisépticas y, segundo, se aplica la composición desbridante enzimática con un intervalo de aproximadamente 2 a 24 horas entre ambas etapas. El aporte de D1 es que logra el un desbridamiento enzimático en un solo paso (Pág. 3, 12 y 13).

También, D1 indica que su composición comprende además al menos una sustancia antimicrobiana seleccionada del grupo que consiste en: **antibióticos de amplio espectro**, clorhexidina, povidona yodada, acetato de mafenida, neosporina, metronidazol, dióxido de cloro (ClO₂) y sulfato de polimixina B, y un **agente analgésico**, es preferiblemente un agente óptimo para la anestesia local, incluyendo, entre otros, al menos uno de los siguientes: prilocaína, lidocaína, tetracaína, procaína, mepivacaína, benzocaína, bupivacaína y etidocaína, o una combinación de los mismos, por ejemplo, la mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína (Pág. 4, líneas 9 a 16), lo cual es contrario, a la presente invención.

Por su parte, la presente invención proporciona una solución al problema de obtener una composición para el tratamiento de heridas crónicas que proporcione al mismo tiempo propiedades angiogénicas, antimicrobianas (bacteriostáticas, bactericida, inhibición de biofilm y disminución de biofilm en amplio espectro, incluyendo las bacterias más aisladas en heridas crónicas *S. aureus* y *P. aeruginosa*), inhibición de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), formación de colágeno y alfa actina en el lecho de la herida y propiedades pro-cicatrizantes.

Es de interés de los Solicitantes, detallar que la comparación de cada una de las características de la reivindicación 1 no fue correcta, ya que no se divulga donde se encuentran varias características reivindicadas o se utiliza información que nada tiene que ver con la característica comparada como se demostrara a continuación:

Tabla 1. Observaciones frente a la comparación de las características esenciales de la reivindicación independiente 1 con D1:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	OBSERVACIONES
Una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizada porque comprende:	(Reiv. 1) Una composición que comprende:	Es una composición para una herida desvitalizada, y no para una herida crónica como el de la presente invención. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
Uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con grupo imida;	No menciona	Sin observaciones
Una o más enzimas desoxirribonucleasa con pH de actividad entre 4,5 y 6,5;	(Reiv. 1) Al menos un agente desbridante enzimático y al menos un compuesto antiséptico que comprende iones metálicos pesados. (Pág. 26)	No divulga que el agente desbridante tenga actividad a un pH entre 4,5 y 6,5. D1 indica “(...) Dicho agente desbridante enzimático comprende una enzima de origen bacteriano, vegetal o animal. En realizaciones preferidas, dicho agente desbridante enzimático comprende enzimas seleccionadas del grupo que consiste en: enzimas derivadas de la piña, incluyendo, entre otras, bromelina o debridasa; tripsina; fibrinolisina o fibrinolisina con desoxirribonucleasa; enzima H-4 de Clostridium histolyticum; collagenasa; enzima subtilina de Bacillus subtilis; enzimas estreptoquinasa o estreptodornasa de estreptococos; y derivados de la papaya, incluyendo papaína o papaína-urea. Según una realización preferida, el agente desbridante enzimático comprende debridasa.” Pág. 6, líneas 5 a 11. De acuerdo a lo anterior, D1, no emplea una sola enzima desoxirribonucleasa, sino que va en conjunto con la fibronolisina. Además, la presente invención no tiene un compuesto antiséptico de iones metálicos pesados De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
Uno o más ácidos carboxílicos.	(Reiv. 5) La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un agente no enzimático con actividad desbridante (Pág. 26)	El texto citado no indica nada con respecto a uno o más ácidos carboxílicos. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.

De acuerdo a todo lo anterior, el documento D1 solo divulga una de las características esenciales de la reivindicación 1, por lo cual no cumple con revelar el mayor número de características esenciales ni resolver el mismo problema técnico de la presente invención.

Es así como, la Guía de la SIC detalla las características que se deben cumplir para el desarrollo del primer paso del Método Problema-Solución, que es identificar el estado de la

técnica más cercano a la invención reivindicada, así: *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención, además, menciona una función, propósito, problema a resolver o actividad semejante y suele ser el que tiene más características en común con la invención”*, sin embargo, como se demostró en detalle en la Tabla 1, el documento D1 no se puede considerar el documento más cercano para la reivindicación independiente 1, ya que no revela sino solo una de las características técnicas de la antigua reivindicación 1.

No obstante, lo anterior, se observa que el análisis realizado por el Examinador, al segundo paso del Método Problema-Solución, el cual se enfoca en definir la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el documento D1, **no tuvo en cuenta todas las diferencias que se demostraron en la Tabla 1**, y solamente indicó como diferencia, lo siguiente: *“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la invención reivindica específicamente el uso de uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con grupo imida dentro de la composición. De acuerdo con la reivindicación 2, dichos compuestos corresponden a una selección particular que incluye etosuximida, ácido barbitúrico, fenobarbital, diversos derivados barbitúricos (como ácido 5,5-dietilbarbitúrico, pentobarbitona, butobarbital, entre otros), así como otros compuestos como fenitoína e hidantoína, o mezclas de los mismos”*. Siendo claro, que el documento D1 no puede ser considerado el documento más cercano porque solo divulga una de las características esenciales, tal como se demostró en la Tabla 1 de la presente respuesta.

El Examinador se limita a indicar que no hay evidencia de que el incluir específicamente un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que las propiedades relacionadas con la promoción de la cicatrización de heridas ya habían sido previstas en dicho documento (Pág. 3), esto dejando de lado, que el problema de D1 no es el mismo, que incluye compuestos totalmente contrarios a los de la presente invención, tales como antibióticos de amplio espectro y un agente analgésico.

Fundamentado en lo anterior, es claro que los siguientes pasos del Método Problema-Solución, aplicados por el Examinador, tampoco se realizaron de forma correcta, dado que no tuvo en cuenta todas las diferencias de la invención con respecto a D1, por lo tanto, están mal definidos, el efecto técnico de las diferencias, el problema técnico y la solución del mismo, esta última supuestamente mencionada en D2.

En este punto, es importante diferenciar entre heridas agudas, heridas desvitalizadas y heridas crónicas. No son lo mismo. La composición de la invención está diseñada para acelerar la cicatrización de heridas **crónicas**.

Teniendo en cuenta esto,

- No es obvio para la persona medianamente versada en la materia que una composición para desbridar una herida desvitalizada, de D1 pueda usarse para cicatrizar una herida crónica.
- No es obvio para la persona medianamente versada en la materia que una composición para colagenizar una herida aguda, de D2 pueda usarse para cicatrizar una herida crónica.

Los objetivos terapéuticos reconocidos por todas las asociaciones internacionales para cicatrizar **heridas crónicas** son proveer “**simultáneamente**”:

1. Desbridamiento
2. Analgesia
3. Inhibición de la actividad proteasa de las metaloproteinasas de matriz (MMPs)
4. Llevar a la herida crónica de su estado alcalino original (pH 8-10) a un estado ácido (pH 6,5-6,8)
5. Sacar a la herida crónica de su estado inflamatorio crónico.
6. Eliminar la acumulación de radicales libres en la herida.
7. Eliminación de la carga bacteriana planctónica (Bacteriostático, bactericida)
8. Eliminación del biofilm bacteriano (inhibición y disrupción de biofilm preformado)
9. Estimular la oxigenación de la herida (angiogénesis + vasodilatación + liberación in situ)
10. Formación de tejido de granulación (proliferación fibroblastos, síntesis de colágeno y elastina).
11. Estimular la epitelialización (proliferación de queratinocitos)
12. Estimular la contracción post-cierre (estimular la producción de alfa actina de músculo liso).

➤ D1 como ya se ha indicado es una composición para el desbridamiento de **tejido desvitalizado**, que comprende un compuesto antiséptico, al menos un agente enzimático desbridante e incluye al menos un agente no enzimático con actividad desbridante.

- Las formulaciones para desbridar no son formulaciones para cicatrizar heridas crónicas. El desbridamiento es simplemente la limpieza inicial de la herida para luego aplicar el producto que actúe verdaderamente como cicatrizante.
- El **desbridamiento enzimático solo se puede realizar con enzimas de tipo proteasa** como las mencionadas, bromelaína, debridasa, tripsina, fibrinolisisina, colagenasa, estreptoquinasa, etc. La mención a la combinación de enzimas fibrinolisisina-desoxirribonucleasa se debe a que existe un producto en el mercado que las combina, no a que la desoxirribonucleasa se use para el desbridamiento.
- Los agentes desbridantes no enzimáticos actúan eliminando el tejido necrótico o esfacelo de una herida a través de mecanismos físicos o químicos, sin la intervención de enzimas. Estos mecanismos pueden incluir la absorción de fluidos, la acción mecánica o la aplicación de sustancias que alteran la estructura del tejido muerto para facilitar su remoción. Se mencionan todas las moléculas que poseen estas propiedades como la urea y los ácidos acético, pirúvico, fosfórico, salicílico,

benzoico y málico. No se menciona al ácido láctico (de la composición de la invención) porque el mismo no posee propiedades desbridantes.

➤ D2 es una publicación científica que muestra la propiedad colagenizante de la etosuximida en una **herida aguda**.

- Los inventores de la presente invención han obtenido la misma o mejor colagenización que *Ajwee et al.* **pero usando concentraciones de etosuximida entre 2,6 y 160 veces más bajas que ellos (0,5 a 30 mg/mL)**. (Ver tabla 3 de la patente). Además, **Ajwee obtuvo esas colagenizaciones en heridas no crónicas** ni infectadas y con concentraciones de **etosuximida que son tóxicas para los seres humanos (80 mg/mL)**. Las concentraciones de la presente invención no son tóxicas.
- No es esperable ni obvio que la combinación de etosuximida con ácido láctico y enzima desoxirribonucleasa mejore la capacidad de colagenización de la etosuximida mencionada por D2, ya que indica:

En el párrafo **0019** se señala que la etosuximida y el fenobarbital favorecen la cicatrización de heridas al estimular la colagenización (33). En su estudio, aplicaron etosuximida (Etho) sobre heridas por escisión en un modelo de ratas albinas. Demostraron que ungüentos con etosuximida al 10% p/p (80 mg/mL) en parafina blanda promueven significativamente la cicatrización al mejorar la formación de colágeno. Aplicaron diariamente 150 mg del ungüento, lo que equivale a 15 mg de Etho por día.

Considerando que las ratas albinas tenían un peso entre 140 y 180 gramos y que su volemia de referencia es de 50 mL por kilogramo, se estima que su volemia aproximada era de 10 mL. Si asumimos que el 100% de la dosis diaria de Etho pasa al torrente sanguíneo, en el primer día de tratamiento se alcanzaría una concentración plasmática de 15 mg/10 mL, es decir, 1.5 mg/mL o 1500 µg/mL.

En humanos, el nivel terapéutico aceptado es de 40 a 100 µg/mL (ver prospecto de Zarontin, FDA). Por encima de esta concentración se han reportado efectos adversos como hepatotoxicidad, leucopenia, trombocitopenia, sedación y náuseas. Además, esta formulación no ha demostrado propiedades antimicrobianas (bacteriostáticas, bactericidas ni anti-biofilm), por lo que debe combinarse con otros productos en el tratamiento de heridas.

Por su parte en el párrafo **0393**, la etosuximida y el fenobarbital promueven la cicatrización de heridas mediante la mejora de la colagenización. Chemical Biology & Drug Design, 79(1), 137-142—aplicaron etosuximida (Etho) sobre heridas por escisión en un modelo de ratas albinas. Demostraron que ungüentos con etosuximida al 10% p/p (80 mg/mL), formulados en parafina blanda, promueven significativamente la cicatrización al mejorar la colagenización.

La composición de la presente invención ácido láctico + etosuximida + enzima desoxirribonucleasa ha mostrado capacidad de proveer la mayor parte de los objetivos terapéuticos reconocidos por todas las asociaciones internacionales para asegurar la cicatrización de heridas crónicas:

- Inhibición de la actividad proteasa de las metaloproteinasas de matriz (MMPs):

Ejemplo 28

- Sacar a la herida crónica de su estado inflamatorio crónico: **Ejemplo 32**
- Eliminar la acumulación de radicales libres en la herida: **Ejemplo 27**
- Eliminación de la carga bacteriana planctónica (bacteriostático): **Ejemplo 26**
- Eliminación de la carga bacteriana planctónica (bactericida): **Ejemplo 26**
- Eliminación del biofilm bacteriano (inhibición de formación): **Ejemplo 26**
- Eliminación del biofilm bacteriano (disrupción de preformado): **Ejemplo 26**
- Estimular la oxigenación de la herida (angiogénesis): **Ejemplo 30 y Ejemplo 31**
- Tejido de granulación (proliferación fibroblastos y síntesis de colágeno): **Ejemplo 32**
- Estimular la epitelialización (proliferación de queratinocitos): **Ejemplo 32**
- Contracción post-cierre (producción de alfa actina de músculo liso): **Ejemplo 32**

Sin embargo, el Examinador no demostró de forma inequívoca cual sería la motivación de la persona medianamente versada en la materia para modificar o adaptar el documento D2 para resolver el problema técnico objetivo, si es claro que tanto el documento más cercano como el problema técnico son incorrectos.

No es esperable que combinando las composiciones (D1 y D2) reivindicadas como desbridantes y colagenizantes se obtenga una composición que “simultáneamente” provea casi todas las propiedades necesarias para cicatrizar heridas crónicas. Justamente el desbridamiento queda fuera de las propiedades demostradas por los ejemplos de la presente invención.

Además, se logró esto mostrando una sinergia no esperada entre los componentes en “todas las propiedades mencionadas”.

Los inventores de esta patente también aplicaron etosuximida combinada con otros componentes (M0, M13, M15 y M16) en ratas Wistar con un modelo de heridas por escisión infectadas con *S. aureus*. La composición desarrollada en esta invención permitió obtener resultados de colagenización similares o superiores, pero utilizando concentraciones mucho menores de etosuximida (entre 0,5 y 30 mg/mL) en heridas infectadas.

Los resultados de ambos ensayos se presentan en la siguiente tabla. Los datos de la columna correspondiente a *Ajwee et al.* fueron extraídos de su publicación, y la concentración de etosuximida al 10% p/p fue convertida a 80 mg/mL utilizando el valor de densidad de la parafina blanda.

[0394] Tabla 3

	Ajwee et al	M15 (invención)	M0 (invención)	M13 (invención)	M16 (invención)
Animal	Ratas albinas	Ratas Wistar	Ratas Wistar	Ratas Wistar	Ratas Wistar
Tipo de herida	Escisión	Escisión	Escisión	Escisión	Escisión
Profundidad de la herida	Total	Total	Total	Total	Total
Infección	No	Si	Si	Si	Si
Forma farmacéutica	Ungüento de parafina	Gel de HEC	Gel de HEC	Gel de HEC	Gel de HEC
Concentración etosuximida	80 mg/mL	0,5 mg/mL	3,0 mg/mL	3,0 mg/mL	30 mg/mL
Colagenización	Si	Si	Si	Si	Si
Detección de colágeno	Tricrómica Masson	Tricrómica Masson	Tricrómica Masson	Tricrómica de Masson	Tricrómica de Masson
Medición post-escisión	Día 16	Día 14	Día 14	Día 14	Día 14
Score de Abramov para colagenización	2,42 (0.58)	2,17 (0.41)	2,50 (0.55)	2,67 (0.52)	3,00 (0.00)

En este punto se le recuerda al Examinador lo que indica la Interpretación Prejudicial 475 de 2022, sobre que se debe evitar la subjetividad y no basarse en sus propias apreciaciones personales en el análisis de nivel inventivo, lo cual se ha visto totalmente en la afectación presentada en Oficio No. 7155 del 12 de mayo de 2025, en el estudio de nivel inventivo de la reivindicación 1.

*“[3.5] Para determinar el nivel inventivo de una solicitud de patente de invención, el Manual señala los siguientes criterios:
(...) [b)] Al efectuar el análisis, el examinador **debe evitar cualquier tipo de subjetividad y no basarse en sus propias apreciaciones personales**. En tal sentido, el examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo, considerando las diferencias entre la invención definida por las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano (...).”*

De acuerdo con lo anterior, se observa que el Examinador no aplicó el literal b) citado, ya que las supuestas diferencias de la presente invención con respecto al estado de la técnica realmente son diferentes a las indicadas por el Examinador.

También en la misma Interpretación Prejudicial se indica:

*“[c)] La búsqueda de información y/o **documentos técnicos considerados como antecedentes que se efectúa debe ser a posteriori**, tomando como referencia la misma invención reivindicada. Ello implica que **el examinador deberá hacer el esfuerzo intelectual de ponerse en el lugar que tuvo el técnico con conocimientos técnicos en la materia en un momento en que la invención no era conocida**; es decir, antes del desarrollo de la invención reivindicada.
[d)] **La invención reivindicada debe ser considerada en su conjunto**. Tratándose de una combinación de elementos, no se puede alegar que cada uno es obvio de manera aislada, pues la invención reivindicada puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos.”*-Negrilla fuera de texto-.

Frente a lo anterior, se observa que el Examinador no toma en cuenta lo mencionado en la Interpretación Prejudicial, dado que afecta con textos descontextualizados en D1 y D2, pero además, incluye otro documento que no lo cita como estado de la técnica, que es “*Compounds from Lactobacillus plantarum culture supernatants with potential pro-healing and anti-pathogenic properties in skin chronic wounds*”, y que de forma subjetiva¹, ya que se aleja de la metodología Método Problema Solución concluye que sería evidente para un experto en la materia que los compuestos presentes en LPAS pueden ser identificados y sustituidos por otros compuestos heterocíclicos nitrogenados de características similares, desoxirribonucleasas y ácidos carboxílicos, con el fin de lograr el objeto de la reivindicación 1, por lo cual no es correcta esta conclusión.

En conclusión, no se evidencia cual sería la motivación de la persona medianamente versada en la materia para combinar la divulgación de D1 con D2, si estos documentos no tienen como objeto resolver el problema evidenciado por los Solicitantes de la presente invención y, por lo tanto, no pueden proporcionar ninguna solución a este problema no reconocido.

De acuerdo con todo lo anterior, es claro que el Examinador ha realizado un análisis en retrospectiva (“*hindsight*” o “*a posteriori*”), ya que con el conocimiento previo de la solución al problema técnico trata de afectar el nivel inventivo de la invención, sin demostrar cual sería la motivación de la persona medianamente versada en la materia a partir de D1 y del problema técnico objetivo (bien redactado) en utilizar las divulgaciones de D2 para llegar a la materia de la invención. Por lo tanto, queda demostrado que contrario a lo indicado por el Examinador la invención de la reivindicación 1 no es obvia y **SI TIENE NIVEL INVENTIVO**.

De acuerdo a todo lo anterior, la reivindicación 1 es nueva e inventiva frente al estado de la técnica D1 y D2.

Por su parte, el Examinador sin indicar de forma clara e inequívoca concluye que las antiguas reivindicaciones 2 a 20 no mencionan características que el aporten nivel inventivo. Sin embargo, olvida que como ya se demostró estas dependen de una reivindicación que es inventiva, por lo tanto, también son inventivas.

- ANTIGUAS REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 21 y 22

Es de interés de los Solicitantes, detallar que la comparación de cada una de las características de la antigua reivindicación 21 no fue correcta, ya no se divulga donde se encuentran varias características reivindicadas o se utiliza información que nada tiene que ver con la característica comparada como se demostrara a continuación:

¹ Definición de subjetivo. 2.adj. Perteneciente o relativo al modo de **pensar o de sentir del sujeto, y no al objeto en sí mismo**. Sinónimos.: parcial, arbitrario, sesgado, tendencioso, partidista, relativo. Antónimos.: objetivo.

Tabla 2. Observaciones frente a la comparación de las características esenciales de la reivindicación independiente 21 con D1:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	Observaciones
Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición y una segunda composición que se mezclan antes de su uso, en el que:	(Reiv. 17) Un kit para eliminar un tejido desvitalizado, comprendiendo el kit componentes separados de: (Pág. 27)	En el texto citado no se indica que sean dos composiciones , sino dos componentes, lo cual es muy diferente, la persona medianamente versada en la materia técnica conoce una diferencia tan básica como esa, ya que una composición está formada por más de un componente, y el componente es un compuesto químico individual. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
a) la primera composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa y un agente gelificante en polvo; y	(Reiv. 17) a) Un primer componente que comprende al menos un agente desbridante enzimático; (Pág. 27)	Sin observaciones
b) la segunda composición es un líquido acuoso que comprende al menos un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida y al menos un ácido carboxílico; y	(Reiv. 21) El kit según la reivindicación 17, en el que el primer componente comprende, además, agentes no enzimáticos con actividad desbridante. (Pág. 28)	El texto empleado claramente indica que el agente no enzimático hace parte del primer componente, no de una segunda composición, es decir hace parte del primer componente que comprende al menos un agente desbridante enzimático, el cual es contrario a la característica reivindicada. Además, no indica nada con respecto a un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
c. la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.	(Reiv. 25) El kit de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: agua, disolvente orgánico, disolvente inorgánico, agente tamponante, agente acidificante y agente alcalinizante. (Pág. 28).	El texto citado no tiene nada que ver con la característica reivindicada. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.

De acuerdo a todo lo anterior, el documento D1 no divulga ninguna de las características esenciales de la antigua reivindicación 21, por lo cual no cumple con divulgar el mayor número de características esenciales ni resolver el mismo problema técnico de la presente invención, por lo tanto, no se puede considerar el documento más cercano.

El Examinador de forma errada hace solo un estudio de nivel inventivo para las reivindicaciones 21 y 22, siendo que tienen características esenciales diferentes, lo que demuestran que no entendió el alcance de cada una.

En línea con lo anterior, es de interés de los Solicitante, detallar que la comparación de cada una de las características de la antigua reivindicación 22 no fue correcta, ya no se divulga donde se encuentran varias características reivindicadas o se utiliza información que nada tiene que ver con la característica comparada como se demostrara a continuación:

Tabla 3. Observaciones frente a la comparación de las características esenciales de la antigua reivindicación independiente 22 con D1:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	Observaciones
(Reiv. 22) Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición, una segunda composición y una tercera composición que se mezclan antes de su uso, en el que:	(Reiv. 17) Un kit para eliminar un tejido desvitalizado, comprendiendo el kit componentes separados de:(Pág. 27)	El texto citado no se indica que sean <u>tres composiciones</u>, sino dos componentes, lo cual es muy diferente, la persona medianamente versada en la materia técnica conoce una diferencia tan básica como esa, ya que una composición está formada por más de un componente, y el componente si es un compuesto químico individual. ¿No se entiende porque nuevamente el Examinador emplea la misma citación errada con que afectó la reivindicación 21, si esta reivindicación es diferente ahora con tres componentes? De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
a) La primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo;	(Reiv. 24) El kit según la reivindicación 23, que comprende además un tercer componente que comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para reconstituir el primer componente a una forma activa. (Pág. 28)	Nuevamente, se observa un error básico, en esta comparación, al indicar que un diluyente o vehículo es lo mismo que un gelificante en polvo. Ese error no lo cometería la persona medianamente versada en la materia técnica, ya que un diluyente implica que es líquido mientras lo que se reivindica es sólido, en polvo, el agente gelificante. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.

b) La segunda composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa; y	(Reiv. 17) a) Un primer componente que comprende al menos un agente desbridanteenzimático; (Pág. 27)	El Examinador nuevamente cita que la <u>segunda composición</u> es un componente, un agente desbridante enzimático, del kit de la reivindicación 17 de D1 que no tiene sino una sola composición, aquí claramente se evidencia que el Examinador confunde componente con composición. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas
c. La tercera composición es un líquido acuoso que comprende al menos un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida y al menos un ácido carboxílico; y	(Reiv. 21) El kit según la reivindicación 17, en el que el primer componente comprende además agentes no enzimáticos con actividad desbridante (Pág. 28)	El texto empleado claramente indica que el agente no enzimático hace parte del primer componente, no de una segunda composición, es decir hace parte del primer componente que comprende al menos un agente desbridante enzimático, el cual es contrario a la característica reivindicada. Además, no indica nada con respecto a un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas
d) La tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.	(Reiv. 25) El kit de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: agua, disolvente orgánico, disolvente inorgánico, agente tamponante, agente acidificante y agente alcalinizante. (Pág. 28)	El texto citado no tiene nada que ver con la característica reivindicada. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.

De acuerdo a todo lo anterior, el documento D1 no divulga ninguna de las características esenciales de la antigua reivindicación 22, por lo cual no cumple con divulgar el mayor número de características esenciales ni resolver el mismo problema técnico de la presente invención, por lo tanto, no se puede considerar el documento más cercano.

El Examinador de forma errada hace solo un estudio de nivel inventivo para las reivindicaciones 21 y 22, siendo que tienen características esenciales diferentes, lo que demuestran que no entendió el alcance de cada una.

Es así como, la Guía de la SIC detalla las características que se deben cumplir para el desarrollo del primer paso del Método Problema-Solución, que es identificar el estado de la técnica más cercano a la invención reivindicada, así: *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención, además, menciona una función, propósito, problema a resolver o actividad semejante y suele ser el*

que tiene más características en común con la invención”, sin embargo, como se demostró en detalle en las Tablas 2 y 3, el documento D1 no se puede considerar el documento más cercano para las antiguas reivindicaciones independientes 21 y 22, ya que no revela ninguna de las características técnicas de las antiguas reivindicaciones 21 y 22.

No obstante, lo anterior, se observa que el análisis realizado por el Examinador, al segundo paso del Método Problema-Solución, el cual se enfoca en definir la diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 21 y 22, y el documento D1, **no tuvo en cuenta todas las diferencias que se demostraron en las Tablas 2 y 3**, y solamente indicó como diferencia, lo siguiente: *“La diferencia entre el kit definido en las reivindicaciones 21-22 y el divulgado en D1, consiste en incluir un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida dentro de sus componentes.”*. Siendo claro, que el documento D1 no puede ser considerado el documento más cercano porque no divulga ninguna de las características esenciales, tal como se demostró en las Tablas 2 y 3 de la presente respuesta.

El Examinador se limita a indicar que no hay evidencia de que el kit, que incluye un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida, proporcione un efecto técnico diferente al obtenido mediante el kit divulgado en D1, ya que dicho documento ya contempla el desarrollo de un kit para el tratamiento tópico de heridas con propiedades para la eliminación de tejido desvitalizado (Pág. 3), esto dejando de lado, que el problema de D1 no es el mismo, e incluye antibióticos de amplio espectro y un agente analgésico, que hay una gran diferencia entre una herida crónica que es la que trata la presente invención con una herida desvitalizada que es la que trata el kit de D1.

En este punto hay que tener claro, que el kit de D1 no hace referencia sino solo a una composición con varios componentes, que el Examinador confunde con composiciones, mientras que los kits de la presente invención en primer lugar divulgan un kit con dos composiciones y en segundo lugar otro kit con tres composiciones.

Fundamentado en lo anterior, es claro que los siguientes pasos del Método Problema-Solución, aplicados por el Examinador para desvirtuar el nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 21 y 22, tampoco se realizaron de forma correcta, dado que no tuvo en cuenta todas las diferencias de la invención con respecto a D1, por lo tanto, están mal definidos el efecto técnico de las diferencias, el problema técnico y la solución del mismo, esta última supuestamente mencionada en D2.

Sin embargo, el documento D2 no revela el objeto de las reivindicaciones 21 y 22, que es un kit, se le recuerda al Examinador lo que indica la Guía de la SIC sobre lo que se considera un kit, en el Anexo VI, en el numeral A. se indica: *“El kit de partes es una modalidad de las invenciones de combinación en la que se reúnen elementos que, sean conocidos o no de manera individual a partir de preparaciones independientes, al combinarse o al trabajar de manera interrelacionada pueden llegar a ser o llegar a convertirse en una nueva solución técnica a un problema técnico.*

El kit de partes está conformado por elementos separados o elementos que provienen de preparaciones individuales, físicamente separadas, en donde tales elementos forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un propósito final o efecto técnico. Dicha unidad funcional presenta una sinergia o interacción entre los elementos que es necesaria para el propósito final o efecto técnico. (...)”- Negrilla fuera de texto-, lo cual no se divulga en D2.

De acuerdo a lo anterior, el Examinador falla en su función de mostrar que el estado de la técnica ya divulgaba las características técnicas de una invención, en este caso, de un kit de partes, sino que, de forma subjetiva, toma un texto descontextualizado de D2 para indicar que tiene una tercera composición, siendo claro que no se divulga ni una primera composición ni una segunda composición ni una tercera composición.

Nuevamente, se le recuerda al Examinador lo que indica la Interpretación Prejudicial 475 de 2022, sobre que se debe evitar la subjetividad y no basarse en sus propias apreciaciones personales en el análisis de nivel inventivo, lo cual se ha evidenciado totalmente en la afectación presentada en Oficio No. 7155 del 12 de mayo de 2025, en el estudio de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 21 y 22.

En conclusión, no se evidencia cual sería la motivación de la persona mediante versada en la materia para combinar la divulgación de D1 con D2, si estos documentos no tienen como objeto resolver el problema evidenciado por los Solicitantes de la presente invención y, por lo tanto, no pueden proporcionar ninguna solución a este problema no reconocido.

De acuerdo con todo lo anterior, es claro que el Examinador ha realizado un análisis en retrospectiva (“*hindsight*” o “*a posteriori*”), ya que con el conocimiento previo de la solución al problema técnico trata de afectar el nivel inventivo de la invención, sin demostrar cual sería la motivación de la persona medianamente versada en la materia a partir de D1 y del problema técnico objetivo (bien redactado) en utilizar las divulgaciones de D2 para llegar a la materia de la invención. Por lo tanto, queda demostrado que contrario a lo indicado por el Examinador la invención de las antiguas reivindicaciones 21 y 22 no son obvias y **SI TIENEN NIVEL INVENTIVO**.

De acuerdo a todo lo anterior, las antiguas reivindicaciones 21 y 22 son nuevas e inventivas frente al estado de la técnica D1 y D2.

Por su parte, el Examinador sin indicar de forma clara e inequívoca concluye que las antiguas reivindicaciones 23 a 26 no mencionan características que el aporten nivel inventivo. Sin embargo, olvida que como ya se demostró estas dependen de una reivindicación que es inventiva, por lo tanto, también son inventivas.

- ANTIGUA REIVINDICACIÓN INDEPENDIENTE 34

Es de interés de los Solicitantes, detallar que la comparación de cada una de las características de la antigua reivindicación 34 no fue correcta, ya no se divulga donde se encuentran varias características reivindicadas o se utiliza información que nada tiene que ver con la característica comparada como se demostrara a continuación:

Tabla 4. Observaciones frente a la comparación de las características esenciales de la reivindicación independiente 34 con D1:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	Observaciones
Un proceso para producir la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende: a. mezclar en una solución un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida, una enzima desoxirribonucleasa y ácido carboxílico, formando así una mezcla;	En el contexto del desarrollo de composiciones para el tratamiento de heridas, se describe: La composición desbridante, según la presente invención, comprende al menos un agente desbridante enzimático de origen bacteriano, vegetal o animal. En realizaciones preferidas, dicho agente se selecciona del grupo que consiste en: enzimas derivadas de la piña, incluyendo, entre otras, bromelina o debridasa, ejemplificadas a continuación; tripsina; fibrinolisisina o fibrinolisisina-desoxirribonucleasa (como el producto conocido con el nombre comercial ELASE®); enzima H-4 de Clostridium histolyticum; collagenasa (como el producto conocido con los nombres comerciales VARID ASE® o SENTYL®); enzima subtilina de Bacillus subtilis;enzimas estreptoquinasa o estreptodornasa de estreptococos; y derivados de la papaya, incluyendo papaína o papaína-urea (como los conocidos con los nombres comerciales ACCUZYME® y PANAFIL®). Según una realización preferida, al menos un agente desbridanteenzimático comprende debridasa. Según realizaciones alternativas, también es ventajoso incluir en la composición desbridante sustancias químicas con actividad desbridante, por ejemplo, ácido acético, ácidopirúvico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido málico (como el producto conocido con el nombre comercial ASERBIN®), urea o gel INTRASITE® (Smith and Nephew Ltd.). (Pág. 9-10)	Se solicita al Examinador que indique a los Solicitantes, ¿En qué parte de la Decisión 486, en la Guía de la SIC, en el Manual Andino para el Examen de Patentes o en que Interpretaciones Prejudiciales del Tribunal Andino, se indica que es permitido desconocer la divulgación de un estado de la técnica y acomodarlo para usar un “CONTEXTO” de una tecnología y no en una divulgación real de un estado de la técnica para afectar el nivel inventivo de una solicitud de patente? El Examinador no tiene en cuenta que el objeto de la reivindicación 34 es un proceso para producir la composición farmacéutica de la reivindicación 1, mientras que el documento de D1 no divulga un proceso, sino una composición y un método de tratamiento. Claramente, el texto citado no divulga el paso de mezclar. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas.
b. añadir gota a gota una solución alcalina a la mezcla hasta que el pH de la mezcla esté entre 4,50 y6,50, formando así una mezcla con pH ajustado;	(iii) Agentes alcalinizantes, incluyendo solución fuerte de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina,diisopropanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o trolamina. (Pág. 12)	El texto citado por el Examinador no divulga el paso de añadir una gota a gota de una solución alcalina a la mezcla. El documento D1 lo que realmente divulga es: “<i>Las composiciones desbridantes según la presente invención también pueden comprender cualquier vehículo o adyuvante convencional utilizado en</i>

		<i>productos farmacéuticos, formulaciones y composiciones para el cuidado personal o formulaciones veterinarias. Estos vehículos y adyuvantes incluyen los siguientes: (i) Agentes adidificantes (...); (ii) Desnaturalizantes alcohólicos (...); (iii) Agentes alcalinizantes (...); (iv) Agentes antiespumantes (...) (v) Antioxidantes, etc.”</i> Claramente, el texto citado no divulga el paso de añadir a la mezcla a la mezcla del paso a.. De acuerdo a lo anterior, no es correcta la afectación a las características reivindicadas
c. esterilizar la mezcla con pH ajustado.	(v) Conservantes antimicrobianos, como cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benceltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de acetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, tilparabeno, metilparabeno, metilparabeno sódico, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno sódico, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y timol.(Pág. 12) El documento indica la importancia de cubrir el tejido desvitalizado con un medio de cobertura estéril (Pág. 7, líneas 27 y 28)	El texto citado no divulga el paso de esterilizar. Nuevamente se observa un error básico de fundamento técnico, que toda persona medianamente versada en la materia técnica, puede diferenciar, es decir, la diferencia entre esterilizar una mezcla y conservar una mezcla. Los Solicitantes no entienden que tiene que ver que el texto citado por el Examinador, “ (...) <i>cubrir el tejido desvitalizado con un medio de cobertura estéril (Pág. 7, líneas 27 y 28)</i>”, si esto no se ha reivindicado, y lo que hace es indicar que cuando se usa el producto hay que cubrir la herida. Una solución no estéril puede estar contaminada y contaminar así la herida en la que se aplique, así se cubra con una cobertura estéril, por lo tanto, no es procedente el texto citado por el Examinador, permite hacer muchas suposiciones, recayendo en el error que indica la Interpretación Prejudicial 475 de 2022 se debe evitar, como es cualquier tipo de subjetividad (...).

De acuerdo a todo lo anterior, el documento D1 no divulga ninguna de las características esenciales de la antigua reivindicación 34, por lo cual no cumple con divulgar el mayor número de características esenciales ni resolver el mismo problema técnico de la presente invención, por lo tanto, no se puede considerar el documento más cercano.

Es así como, la Guía de la SIC detalla las características que se deben cumplir para el desarrollo del primer paso del Método Problema-Solución, que es identificar el estado de la técnica más cercano a la invención reivindicada, así: “*El estado de la técnica cercano es un*

documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención, además, menciona una función, propósito, problema a resolver o actividad semejante y suele ser el que tiene más características en común con la invención”, sin embargo, como se demostró en detalle en la Tabla 4, el documento D1 no se puede considerar el documento más cercano para la antigua reivindicación independiente 34, ya que no revela ninguna de las características técnicas reclamadas.

No obstante, lo anterior, se observa que el análisis realizado por el Examinador, al segundo paso del Método Problema-Solución, el cual se enfoca en definir la diferencia entre la invención definida en la antigua reivindicación independiente 34, y el documento D1, **no tuvo en cuenta todas las diferencias que se demostraron en la Tabla 4**, y solamente indicó como diferencia, lo siguiente: *“En cuanto al proceso de preparación, la diferencia entre el procedimiento definido en la reivindicación 34 y el método divulgado en D1, consiste en la mezcla de un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida dentro de la composición.”*. Siendo claro, que el documento D1 no puede ser considerado el documento más cercano porque no divulga ninguna de las características esenciales, tal como se demostró en la Tabla 4 de la presente respuesta.

El Examinador se limita a indicar que no hay evidencia de que el kit, que incluye un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida, proporcione un efecto técnico diferente al obtenido mediante el kit divulgado en D1, ya que dicho documento ya contempla el desarrollo de un kit para el tratamiento tópico de heridas con propiedades para la eliminación de tejido desvitalizado (Pág. 3), esto dejando de lado, que el problema de D1 no es el mismo, e incluye antibióticos de amplio espectro y un agente analgésico, que hay una gran diferencia entre una herida crónica que es la que trata la presente invención con una herida desvitalizada que trata D1.

Fundamentado en lo anterior, es claro que los siguientes pasos del Método Problema-Solución, aplicados por el Examinador para desvirtuar el nivel inventivo de la antigua reivindicación 34, tampoco se realizaron de forma correcta, dado que no tuvo en cuenta todas las diferencias de la invención con respecto a D1, por lo tanto, están mal definidos el efecto técnico de las diferencias, el problema técnico y la solución del mismo, esta última supuestamente mencionada en D2.

Sin embargo, el documento D2 no revela el objeto de la reivindicación 34, que el texto citado por el Examinador *“Preparación y aplicación de ungüentos: Los ungüentos con el fármaco se prepararon mezclando ETO (10 % p/p), PHO (1 % p/p) o BARB (10 % p/p) con parafina blanda. Los ungüentos resultantes se aplicaron una vez al día como una película fina de aproximadamente 100 mg por rata o aproximadamente 150 mg por rata sobre las heridas de incisión o escisión, respectivamente, durante 6 días después de la lesión. Las concentraciones y las cantidades aplicadas se seleccionaron de forma que no se superara el 10 % de los valores de DL50 oral informados.”*, el anterior texto no divulga el paso a. reivindicado. Claramente, se observa que el Examinador solo quiere afectar de manera forzada el proceso reclamado sin ningún fundamento técnico ni jurídico.

De acuerdo a lo anterior, el Examinador falla en su función de mostrar que el estado de la técnica ya divulgaba las características técnicas de la invención, en este caso, de proceso para producir la composición farmacéutica, sino que, de forma subjetiva, toma un texto descontextualizado de D2 para indicar que tiene una preparación y aplicación de ungüentos, siendo claro que no se divulga el paso de mezclar en una solución un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida, una enzima desoxirribonucleasa y ácido carboxílico, formando así una mezcla.

Por favor que el Examinador ¿Les indique a los Solicitantes donde se divulga una enzima desoxirribonucleasa y un ácido carboxílico? Dado que el ácido barbitúrico no es un ácido carboxílico. Aunque comparte algunas similitudes estructurales con los ácidos carboxílicos, su estructura principal se basa en **una pirimidina**, específicamente es una malonilurea. Los ácidos carboxílicos se caracterizan por tener un grupo funcional -COOH, mientras que el ácido barbitúrico tiene dos grupos -CO-NH- que forman un anillo de pirimidina con un grupo -NH- en la posición 1.

Nuevamente, se le recuerda al Examinador lo que indica la Interpretación Prejudicial 475 de 2022, sobre que se debe evitar la subjetividad y no basarse en sus propias apreciaciones personales en el análisis de nivel inventivo, lo cual se ha visto totalmente en la afectación presentada en Oficio No. 7155 del 12 de mayo de 2025, en el estudio de nivel inventivo de la antigua reivindicación 34.

En conclusión, no se evidencia cual sería la motivación de la persona mediante versada en la materia para combinar la divulgación de D1 con D2, si estos documentos no tienen como objeto resolver el problema evidenciado por los Solicitantes de la presente invención y, por lo tanto, no pueden proporcionar ninguna solución a este problema no reconocido.

De acuerdo con todo lo anterior, es claro que el Examinador ha realizado un análisis en retrospectiva ("*hindsight*" o "*a posteriori*"), ya que con el conocimiento previo de la solución al problema técnico trata de afectar el nivel inventivo de la invención, sin demostrar cual sería la motivación de la persona medianamente versada en la materia a partir de D1 y del problema técnico objetivo (bien redactado) en utilizar las divulgaciones de D2 para llegar a la materia de la invención. Por lo tanto, queda demostrado que contrario a lo indicado por el Examinador la invención de la antigua reivindicación 34 no es obvia y **SI TIENEN NIVEL INVENTIVO**.

De acuerdo a todo lo anterior, la antigua reivindicación 34 es nueva e inventiva frente al estado de la técnica D1 y D2.

Por su parte, el Examinador sin indicar de forma clara e inequívoca concluye que las antiguas reivindicaciones 35-36 no mencionan características que el aporten nivel inventivo. Sin embargo, olvida que como ya se demostró estas dependen de una reivindicación que es inventiva, por lo tanto, también son inventivas.

Tal como se ha evidenciado el examen de fondo presenta varias inconsistencias y errores, se solicita al Examinador que responda a cada uno de los argumentos presentados para no violar el derecho al debido proceso que tienen los Solicitantes.

5. PETICIÓN

Por todo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad señalados en el artículo 14 de la Decisión 486 de la presente solicitud y proceda al otorgamiento de concesión a la presente invención.

6. ANEXOS

1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 26 reivindicaciones, con marcas y en limpio.
2. En la fecha se canceló la tasa correspondiente a la modificación a las reivindicaciones.
3. Hoja de vida del inventor Alberto Nicolas Ramos, quién esta disponible para responder cualquier inquietud del Examinador entorno a la presente invención.

Atentamente,



JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 de Bogotá
T.P. 104.167 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizada porque comprende:

- ~~uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con grupo imida etosuximida en una concentración desde 0,5 hasta 30 mg / ml;~~
- ~~una o más enzimas desoxirribonucleasa con pH de actividad entre 4,5 y 6,5; y~~
- ~~uno o más ácidos carboxílicos.~~

~~2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida comprende un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida seleccionado del conjunto que consiste en etosuximida, ácido barbitúrico, fenobarbital, ácido 5, 5-dietilbarbitúrico, ácido 5-etil 5-(1-metilbutil) barbitúrico, pentobarbitona, pentobarbital, nembutal, ácido 5-etil 5-(1-metilpropil) barbitúrico, butobarbital, butisol, 5-alil 5-Ácido (1-metilbutil) barbitúrico, secobarbital, seconal, fenitoína, hidantoína y mezclas de los mismos.~~

3.2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha enzima desoxirribonucleasa comprende una enzima desoxirribonucleasa seleccionada del grupo que consiste en DNasa, rh-dornasa alfa, DNasa I pancreática bovina, DNasa II, DNasa II procariótica o DNasa II eucariótica, DNasa II alfa, ADNasa II beta, ADNasa II de bazo porcino y una mezcla de los mismos.

4.3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho ácido carboxílico comprende un ácido carboxílico seleccionado del conjunto que consiste en ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido málico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido propiónico y una mezcla de los mismos.

5-4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- desde ~~aproximadamente~~ 0,5 a ~~aproximadamente~~ 50–30 mg / ml de ~~etosuximida~~ uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con grupo imida;
- desde ~~aproximadamente~~ 0,5 a ~~aproximadamente~~ 4000 µg / ml de una ~~o más~~ enzima desoxirribonucleasa;
- desde ~~aproximadamente~~ 1 a ~~aproximadamente~~ 15 mg / ml de un ~~o o más~~ ácidos carboxílicos.

6-5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, además, uno o más agentes tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80, polisorbato 60, triestearato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, octoxinol-9, nonoxinol-9 y una mezcla de los mismos.

7-6. La composición farmacéutica según la reivindicación 6-5, caracterizada porque comprende ~~aproximadamente~~ 5 mg / ml o menos de uno o más agentes tensioactivos.

8-7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más ácidos formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en ácido etilenglicol tetraacético, ácido etilendiaminotetraacético, ácido dimercaptosuccínico, ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico, ácido lipoico (Ácido 1,2-ditioil-3-valérico), ácido oxálico y una mezcla de los mismos.

9-8. La composición farmacéutica según la reivindicación 8-7, caracterizada porque comprende ~~aproximadamente~~ 1 mg / ml o menos de uno o más ácidos formadores de complejos.

10-9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más ácidos reductores hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en ácido úrico, ácido ascórbico, ácido lipoico y una mezcla de los mismos.

[11-10.](#) La composición farmacéutica según la reivindicación ~~109~~, caracterizada porque comprende ~~aproximadamente~~ 3 mg / ml o menos de uno o más ácidos reductores hidrófilos.

[12-11.](#) La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más agentes gelificantes seleccionados del grupo que consiste en celulosa, celulosa nanocristalina, celulosa bacteriana, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carbopol y una mezcla de los mismos.

[13-12.](#) La composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque comprende ~~aproximadamente~~ 25 mg / ml o menos de uno o más agentes gelificantes.

[14-13.](#) La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además una solución seleccionada del grupo que consiste en ácido acético 0,2 M / acetato de sodio 0,2 M: Relación 2,78 a 0,66% (v / v) pH = 4,2 a 4,8; ácido acético 0,10 M / acetato de sodio 0,01 M: Relación de 1,05 a 10,05% (v / v) pH = 5,6; fosfato de potasio monobásico 0,05 M pH = 4,5; fosfato de potasio monobásico 0,36 M / fosfato disódico 0,07 M: relación 4,92 a 0,98% (p / v) pH = 5,7; fosfato de potasio monobásico 0,36 M / fosfato disódico 0,10 M: relación 4,92 a 1,49% (p / v) pH = 6,0; ácido cítrico 0,31 M / fosfato disódico 0,20 M: Relación de 2,99 a 1,42% (p / v) pH = 5,8; ácido cítrico 0,10 M / citrato de sodio 0,03 M: Relación 1,92 a 0,77% (p / v) pH = 5,8; Tampón de fosfato de Sørensen: fosfato monobásico de sodio 0,2 M / fosfato disódico 2,3 M: relación 1,2 a 16,33% (p / v) pH = 5,8; Solución salina equilibrada de Hank (HBSS): cloruro de sodio 0,14 M (0,800%), cloruro de potasio 5 mM (0,040%), cloruro de calcio 1 mM (0,014%), sulfato de magnesio heptahidrato 0,4 mM (0,010%), cloruro de magnesio hexahidratado 0,5 mM (0,010%), fosfato disódico dihidrato 0,3 mM (0,006%), fosfato monobásico de potasio 0,4 mM (0,006%), glucosa 6 mM (0,100%), bicarbonato de sodio 4 mM (0,035%): pH = 5,7; Ácido 4- (2-hidroxietil) -1-piperazinetasulfónico (HEPES) 1 M (pH = 6,5); Sal sódica del ácido 2- (N-morfolino) etanosulfónico, ácido 4-morfolinetanosulfónico (sal sódica MES)

0,5 M (pH 5,5 - 6,7); Sal sódica del ácido N, N-bis (2-hidroxietil) -2- aminoetanosulfónico (BES) 0,5 M (pH = 6,0); Ácido N- (2-acetamido) -2- aminoetanosulfónico (ACES) 0,5 M (pH = 6,0); Ácido 2,2 '- [(2-amino-2-oxoetil) imino] diacético (ADA) 0,2 M (pH = 6,0); piperazina-N, N'-bis (ácido 2-etanosulfónico) (PIPES) 0,5 M (pH = 6,0 - 6,8); Ácido 3-morfolino-2-hidroxipropanosulfónico (MOPSO) 0,2 M (pH = 6,0); solución salina (0,9%) / MgCl₂ (5 mM). pH 5,5; Solución de NaHCO₃ 1 M y combinaciones de las mismas.

15-14. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque:

comprende etosuximida;

~~dicho uno o más compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 o 6 átomos con un grupo imida comprende etosuximida;~~

dicha ~~uno o más~~ enzimas desoxirribonucleasas ~~con un pH de actividad entre 4,5 y 6,5~~ comprende Dornasa-Alfa humana recombinante;

dicho ~~uno o más~~ ácido s-carboxílicos ~~comprende~~ ácido láctico.

16-15. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque además comprende:

~~uno o más~~ al menos un ácidos reductores hidrófilos;

~~uno o más~~ al menos un agentes tensioactivos;

~~uno o más~~ ácidos al menos un ácido formadores de complejos;

~~uno o más~~ al menos un agente s-gelificantes; y

una solución.

Con formato: Justificado, Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0,63 cm, Derecha: 3,27 cm, Punto de tabulación: 8 cm, Izquierda + 8,25 cm, Izquierda + 8,5 cm, Izquierda + 8,74 cm, Izquierda

17-16. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque:

~~dicho compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida~~ comprende etosuximida;

dicha enzima desoxirribonucleasa comprende Dornasa-Alfa humana recombinante;

dicho ácido carboxílico comprende ácido láctico,

y además comprende:

ácido ascórbico;

polisorbato-80;

ácido etilendiaminotetraacético;

hidroxietilcelulosa; y

una solución que comprende solución salina al 0,9% y MgCl_2 5 mM a pH 5,5.

[18-17](#). La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un pH entre 4,5 y 6,8.

[19-18](#). La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una solución acuosa de:

desde ~~aproximadamente~~ 0,5 a ~~aproximadamente~~ 30 mg / ml de etosuximida;

desde ~~aproximadamente~~ 1 a ~~aproximadamente~~ 4 μg / ml de Dornasa-alfa humana recombinante;

desde ~~aproximadamente~~ 1 a ~~aproximadamente~~ 9 mg / ml de ácido láctico,

y en donde ~~La~~ la composición farmacéutica comprende, además:

~~aproximadamente~~ 2,5 mg / ml o menos de ácido ascórbico;

~~aproximadamente~~ 3 mg / ml o menos de polisorbato-80;

~~aproximadamente~~ 0,75 mg / ml o menos de ácido etilendiaminotetraacético;

~~aproximadamente~~ 17 mg / ml o menos de hidroxietilcelulosa.

[20-19](#). La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

desde ~~aproximadamente~~ 0,5 a aproximadamente 3 mg / ml de etosuximida;

desde ~~aproximadamente~~ 0,97 a aproximadamente 3,9 μg / ml de Dornasa-alfa humana recombinante;

desde ~~aproximadamente~~ 1,6 a aproximadamente 8,7 mg / ml de ácido láctico,

y en donde La composición farmacéutica comprende, además:

~~aproximadamente~~ 2,5 mg / ml o menos de ácido ascórbico;

~~aproximadamente~~ 3 mg / ml o menos de polisorbato-80;

~~aproximadamente~~ 0,75 mg / ml o menos de ácido etilendiaminotetraacético;

~~aproximadamente~~ 17 mg / ml o menos de hidroxietilcelulosa.

21-20. Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición y una segunda composición que se mezclan antes de su uso, en el que:

- a. la primera composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa y un agente gelificante en polvo; y
- b. la segunda composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida al menos un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida y al menos un ácido carboxílico; y
- c. la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.

21. 22. Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición, una segunda composición y una tercera composición que se mezclan antes de su uso, en el que:

- a. la primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo;
- b. la segunda composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa;
- c. la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida al menos un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida y al menos un ácido carboxílico; y
- d. la tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.

1. Un kit farmacéutico según la reivindicación 21 caracterizado porque cada una de la primera composición y la segunda composición está contenida en un contenedor hermético y separado.

2. Un kit farmacéutico según la reivindicación 22 caracterizado porque cada una de la primera composición, la segunda composición y la tercera composición está contenida en un contenedor hermético y separado.

3-22. Un proceso para preparar la formulación farmacéutica el kit según la reivindicación 21-20 caracterizado porque comprende una primera composición y una segunda composición que se mezclan antes de su uso, en el que: la primera composición

Con formato: Párrafo de lista, Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Párrafo de lista, Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa y un agente gelificante en polvo; y la segunda composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y al menos un ácido carboxílico; y la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8, caracterizada porque comprende los siguientes pasos:~~caracterizado porque comprende:~~

- a. poner en contacto la primera composición con la segunda composición;
- b. mezclar y agitar obteniendo la composición farmacéutica en gel.

4.23. Un proceso para preparar ~~la composición el kit~~ de la reivindicación 221 ~~a partir de un kit farmacéutico~~ que comprende una primera composición, una segunda composición y una tercera composición que se mezclan antes de su uso, en el que la primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo; la segunda composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa; y la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida ~~al menos un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con grupo imida~~ y al menos un ácido carboxílico; y la tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8, caracterizada porque comprende los siguientes pasos:

- a. poner en contacto la tercera composición con la segunda composición;
- b. mezclar y agitar la tercera composición con la segunda composición;
- c. poner en contacto la primera composición con la mezcla obtenida en el paso b.;
- d. mezclar y agitar obteniendo la composición farmacéutica en gel.

5. ~~Una formulación farmacéutica para tratar una herida de un mamífero que se aplica al menos una vez al día caracterizada porque comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 1.~~

6. ~~Un método de tratamiento para tratar una herida de un mamífero caracterizado porque comprende aplicar la formulación farmacéutica de la reivindicación 21 al menos una vez al día.~~

Con formato: Normal

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

~~7. Un método de tratamiento para tratar una herida de un mamífero caracterizado porque comprende aplicar la formulación farmacéutica de la reivindicación 22 al menos una vez al día.~~

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

~~8. La formulación de la reivindicación 27, caracterizada porque dicha herida es una herida seleccionada del grupo que consiste en una úlcera de pie diabético, una úlcera venosa, una úlcera arterial, una úlcera por presión, una herida mecánica caracterizada por una sobreinfección con una biofilm formadora bacterias, una herida posquirúrgica caracterizada por una sobreinfección con una bacteria formadora de biofilm, y una combinación de las mismas.~~

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

~~9. El método de acuerdo a las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque dicha herida es una herida seleccionada del grupo que consiste en una úlcera del pie diabético, una úlcera venosa, una úlcera arterial, una úlcera por presión, una herida mecánica caracterizada por una sobreinfección con una biofilm formadora bacterias, o una herida posquirúrgica caracterizada por una sobreinfección con una bacteria formadora de biofilms, y una combinación de las mismas.~~

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

~~10. Un dispositivo caracterizado porque contiene el kit farmacéutico según la reivindicación 21, que comprende:~~
~~un primer contenedor que comprende una primera composición; y~~
~~un segundo contenedor que comprende una segunda composición,~~
~~en el que el primer contenedor y el segundo contenedor están separados por una membrana colapsable capaz de mantener aisladas la primera composición y la segunda composición.~~

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

~~11. Dispositivo que contiene la formulación farmacéutica según la reivindicación 22, que comprende:~~
~~un primer contenedor que comprende una primera composición;~~
~~un segundo contenedor que comprende una segunda composición; y~~
~~un tercer contenedor que comprende una tercera composición,~~

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

donde:

~~el primer contenedor y el segundo contenedor están separados por una primera membrana colapsable capaz de mantener aisladas la primera composición y la segunda composición; y~~

~~el segundo contenedor y el tercer contenedor están separados por una segunda membrana colapsable capaz de mantener aisladas la segunda composición y la tercera composición.~~

12.24. Un proceso para producir la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- a. mezclar en una solución ~~un compuesto heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 átomos con un grupo imida de etosuximida~~, una enzima desoxirribonucleasa y un ácido carboxílico, formando así una mezcla;
- ~~b.~~ añadir gota a gota una solución alcalina a la mezcla hasta que el pH de la mezcla esté entre 4,50 y 6,50, formando así una mezcla con pH ajustado;
- y
- ~~b.~~
- c. esterilizar la mezcla con pH ajustado.

Con formato: Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

13.25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende además el paso de:

- d. agregar un agente gelificante.

Con formato: Párrafo de lista, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 1,9 cm + Sangría: 2,54 cm

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 2 cm, Sangría francesa: 0,75 cm

14.26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende además el paso de:

- e. añadir un ácido formador de complejo, un agente tensioactivo y un ácido reductor hidrófilo.

Con formato: Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0,63 cm + Sangría: 1,27 cm

Con formato: Sangría: Izquierda: 2 cm, Sangría francesa: 0,75 cm

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizada porque comprende:
 - etosuximida en una concentración desde 0,5 hasta 30 mg / ml;
 - una desoxirribonucleasa; y
 - un ácido carboxílico.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha enzima desoxirribonucleasa comprende una enzima desoxirribonucleasa seleccionada del grupo que consiste en DNasa, rh-dornasa alfa, DNasa I pancreática bovina, DNasa II, DNasa II procariótica o DNasa II eucariótica, DNasa II alfa, ADNasa II beta, ADNasa II de bazo porcino y una mezcla de los mismos.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho ácido carboxílico comprende un ácido carboxílico seleccionado del conjunto que consiste en ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido málico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido propiónico y una mezcla de los mismos.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:
 - desde 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida;
 - desde 0,5 a 4000 µg / ml de una enzima desoxirribonucleasa;
 - desde 1 a 15 mg / ml de un ácido carboxílico.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, además, uno o más agentes tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80, polisorbato 60, triestearato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, octoxinol-9, nonoxinol-9 y una mezcla de los mismos.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque comprende 5 mg / ml o menos de uno o más agentes tensioactivos.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más ácidos formadores de complejos seleccionados del

grupo que consiste en ácido etilenglicol tetraacético, ácido etilendiaminotetraacético, ácido dimercaptosuccínico, ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico, ácido lipoico (Ácido 1,2-ditiol-3-valérico), ácido oxálico y una mezcla de los mismos.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende 1 mg / ml o menos de uno o más ácidos formadores de complejos.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más ácidos reductores hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en ácido úrico, ácido ascórbico, ácido lipoico y una mezcla de los mismos.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende 3 mg / ml o menos de uno o más ácidos reductores hidrófilos.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más agentes gelificantes seleccionados del grupo que consiste en celulosa, celulosa nanocristalina, celulosa bacteriana, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carbopol y una mezcla de los mismos.

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque comprende 25 mg / ml o menos de uno o más agentes gelificantes.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además una solución seleccionada del grupo que consiste en ácido acético 0,2 M / acetato de sodio 0,2 M: Relación 2,78 a 0,66% (v / v) pH = 4,2 a 4,8; ácido acético 0,10 M / acetato de sodio 0,01 M: Relación de 1,05 a 10,05% (v / v) pH = 5,6; fosfato de potasio monobásico 0,05 M pH = 4,5; fosfato de potasio monobásico 0,36 M / fosfato disódico 0,07 M: relación 4,92 a 0,98% (p / v) pH = 5,7; fosfato de potasio monobásico 0,36 M / fosfato disódico 0,10 M: relación 4,92 a 1,49% (p / v) pH = 6,0; ácido cítrico 0,31 M / fosfato disódico 0,20 M: Relación de 2,99 a 1,42% (p / v) pH = 5,8; ácido cítrico 0,10 M / citrato de sodio 0,03 M: Relación 1,92 a 0,77% (p / v) pH = 5,8; Tampón de fosfato de Sørensen: fosfato monobásico de sodio 0,2 M / fosfato disódico 2,3 M: relación 1,2 a 16,33% (p / v) pH = 5,8; Solución salina equilibrada de Hank (HBSS): cloruro de sodio 0,14 M (0,800%), cloruro de potasio 5 mM (0,040%), cloruro de calcio 1 mM (0,014%),

sulfato de magnesio heptahidrato 0,4 mM (0,010%), cloruro de magnesio hexahidratado 0,5 mM (0,010%), fosfato disódico dihidrato 0,3 mM (0,006%), fosfato monobásico de potasio 0,4 mM (0,006%), glucosa 6 mM (0,100%), bicarbonato de sodio 4 mM (0,035%): pH = 5,7; Ácido 4- (2-hidroxietil) -1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 1 M (pH = 6,5); Sal sódica del ácido 2- (N-morfolino) etanosulfónico, ácido 4-morfolinetanosulfónico (sal sódica MES) 0,5 M (pH 5,5 - 6,7); Sal sódica del ácido N, N-bis (2-hidroxietil) -2-aminoetanosulfónico (BES) 0,5 M (pH = 6,0); Ácido N- (2-acetamido) -2-aminoetanosulfónico (ACES) 0,5 M (pH = 6,0); Ácido 2,2' - [(2-amino-2-oxoetil) imino] diacético (ADA) 0,2 M (pH = 6,0); piperazina-N, N'-bis (ácido 2-etanosulfónico) (PIPES) 0,5 M (pH = 6,0 - 6,8); Ácido 3-morfolino-2-hidroxiopropanosulfónico (MOPSO) 0,2 M (pH = 6,0); solución salina (0,9%) / MgCl₂ (5 mM). pH 5,5; Solución de NaHCO₃ 1 M y combinaciones de las mismas.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque: comprende etosuximida; dicha enzima desoxirribonucleasas comprende Dornasa-Alfa humana recombinante; dicho ácido carboxílico comprende ácido láctico.

15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, caracterizada porque además comprende:

- al menos un ácido reductor hidrófilo;
- al menos un agente tensioactivo;
- al menos un ácido formador de complejos;
- al menos un agente gelificante; y
- una solución.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque: comprende etosuximida; dicha enzima desoxirribonucleasa comprende Dornasa-Alfa humana recombinante; dicho ácido carboxílico comprende ácido láctico, y además comprende:

- ácido ascórbico;
- polisorbato-80;
- ácido etilendiaminotetraacético;
- hidroxietilcelulosa; y
- una solución que comprende solución salina al 0,9% y MgCl₂ 5 mM a pH 5,5.

- 17.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un pH entre 4,5 y 6,8.
- 18.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una solución acuosa de:
- desde 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida;
 - desde 1 a 4 µg / ml de Dornasa-alfa humana recombinante;
 - desde 1 a 9 mg / ml de ácido láctico,
- y en donde La composición farmacéutica comprende, además:
- 2,5 mg / ml o menos de ácido ascórbico;
 - 3 mg / ml o menos de polisorbato-80;
 - 0,75 mg / ml o menos de ácido etilendiaminotetraacético;
 - 17 mg / ml o menos de hidroxietilcelulosa.
- 19.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:
- desde 0,5 a aproximadamente 3 mg / ml de etosuximida;
 - desde 0,97 a aproximadamente 3,9 µg / ml de Dornasa-alfa humana recombinante;
 - desde 1,6 a aproximadamente 8,7 mg / ml de ácido láctico,
- y en donde la composición farmacéutica comprende, además:
- 2,5 mg / ml o menos de ácido ascórbico;
 - 3 mg / ml o menos de polisorbato-80;
 - 0,75 mg / ml o menos de ácido etilendiaminotetraacético;
 - 17 mg / ml o menos de hidroxietilcelulosa.
- 20.** Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición y una segunda composición que se mezclan antes de su uso, en el que:
- a. la primera composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa y un agente gelificante en polvo; y
 - b. la segunda composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y al menos un ácido carboxílico; y
 - c. la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.
- 21.** Un kit de fórmula farmacéutica para el tratamiento tópico de heridas caracterizado porque comprende una primera composición, una segunda composición y una tercera composición que se mezclan antes de su uso, en el que:

- a. la primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo;
- b. la segunda composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa;
- c. la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y al menos un ácido carboxílico; y
- d. la tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.

22. Un proceso para preparar el kit según la reivindicación 20 caracterizado porque comprende una primera composición y una segunda composición que se mezclan antes de su uso, en el que: la primera composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa y un agente gelificante en polvo; y la segunda composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y al menos un ácido carboxílico; y la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8, caracterizada porque comprende los siguientes pasos:

- a. poner en contacto la primera composición con la segunda composición;
- b. mezclar y agitar obteniendo la composición farmacéutica en gel.

23. Un proceso para preparar el kit de la reivindicación 21 que comprende una primera composición, una segunda composición y una tercera composición que se mezclan antes de su uso, en el que la primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo; la segunda composición es sólida y comprende una enzima desoxirribonucleasa; y la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y al menos un ácido carboxílico; y la tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8. caracterizada porque comprende los siguientes pasos:

- a. poner en contacto la tercera composición con la segunda composición;
- b. mezclar y agitar la tercera composición con la segunda composición;
- c. poner en contacto la primera composición con la mezcla obtenida en el paso b.;
- d. mezclar y agitar obteniendo La composición farmacéutica en gel.

24. Un proceso para producir la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- a. mezclar en una solución de etosuximida, una enzima desoxirribonucleasa y un ácido carboxílico, formando así una mezcla;
- b. añadir gota a gota una solución alcalina a la mezcla hasta que el pH de la mezcla esté entre 4,50 y 6,50, formando así una mezcla con pH ajustado; y
- c. esterilizar la mezcla con pH ajustado.

25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende además el paso de:

d. agregar un agente gelificante.

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende además el paso de:

e. añadir un ácido formador de complejo, un agente tensioactivo y un ácido reductor hidrófilo.



Alberto Nicolás Ramos Vernieri

CURRENTLY

Chief Scientific Officer at Untech inc. (USA)

EDUCATION

Biological Sciences

- ✓ PhD in Biochemistry (UNT-UNLP).
- ✓ Postdoc in Biotechnology (UFRGDS-Brasil).
- ✓ Degree in Biochemistry (UNT- Argentina)

Exact Sciences

- ✓ Degree in Chemistry (UNSa-Argentina).
- ✓ University training in Physics and Mathematics.

Social Sciences

- ✓ Specialist in University Teaching (UNCuyo)
- ✓ Musical Theater Performer (Chapeau School of Dramatic Arts)
- ✓ University training in Pedagogy and Psychology.
- ✓ Scientific entrepreneurship (Singularity University, Silicon Valley – USA)

RECOGNITIONS

"Ten Outstanding Young Persons" Award by the Junior Chamber International, in recognition of leadership, contributions to personal development, business, entrepreneurship, community action, and international cooperation.

PERSONAL INFORMATION

Place of Birth: Salta, Argentina

Place of Residence: Lisbon, Portugal

Work Address: Delaware, United States

CONTACT

 Alberto.ramos@untech.bio

 +351910645616

BIO

TEACHING

- A. Adjunct Professor of Basic Immunology, Clinical Immunology, and Chemical Immunology at the Faculty of Biochemistry, Chemistry, Pharmacy, and Biotechnology at UNT until 2016.

RESEARCH

- A. Adjunct Researcher at the National Scientific and Technical Research Council (CONICET-Argentina) until 2022, publishing various articles and book chapters.
- B. Advisor for multiple undergraduate and graduate theses, including two doctoral dissertations.
- C. Principal investigator for several public grants from Argentina's Ministry of Science and Technology, the National Agency for the Promotion of Research, Technological Development, and Innovation, and the Inter-American Development Bank.

AWARDS

- A. Winner of first prizes in international scientific congresses for four consecutive years, including twice at the 2nd and 3rd International Meetings of Pharmaceutical Sciences, the 1st prize at the IV International Symposium on Lactic Acid Bacteria, and the 1st prize from the Experimental Pharmacology Association.

TECHNOLOGY

- A. Co-founder and Scientific Director of the Pharmaceutical Biotechnology Laboratory (CONICET-UNT), the first public laboratory in Argentina created exclusively for technology transfer.
- B. Principal inventor of several technological patents in 46 countries, including the chronic wound medication that led to the creation of Untech.
- C. Author of five books, including "Facilitating Biotechnology Transfer", which proposes strategies to enhance pharmaceutical biotechnology transfer from the academic sector..

FOUNDATIONS

- A. Co-founder and president of the NGO Impulso Norte, a nonprofit organization that brought together entrepreneurs, social leaders, businesspeople, academics, athletes, and artists with the goal of acting as a public policy think tank.

ENTREPRENEURSHIP

- A. Co-founder and Chief Scientific Officer (CSO) of Untech, a biotechnology holding company based in the United States that aims to bring a disruptive chronic wound medication to the international market. Under his leadership, Untech has received multiple awards from prestigious institutions such as Universidad Austral, Everis, the Massachusetts Institute of Technology (MIT), Singularity University, Samsung, the Balseiro Institute, and Stanford University. Additionally, Forbes magazine recognized it as an Argentine promise, and it was selected as the best Argentine startup at the Technology Korea Summit (South Korea).
- B. After winning the Global Impact Challenge from Singularity University (SU), Dr. Ramos completed a three-month incubation process at Silicon Valley's NASA Campus, making Untech the first Argentine company to receive investment from SU..

CONFERENCES

- A. Speaker at multiple international events such as IP Key (led by the European Commission and implemented by EUIPO), the International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP) (Brazil), Singularity University (USA), the International Symposium on Health Administration Research (Colombia), Lusíadas Saude (Portugal), G20 (Indonesia), MIND (Ecuador), Advanced Wound Care Summit (UK), Mass Challenge (Switzerland), TalentON (Poland), among others.