

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 19071, sobre el cual manifiesto lo siguiente:

1. DE LA MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD:

A. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Se presenta un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 21 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 sugeridas por la Sra. Examinadora:

- La reivindicación 1 fue modificada especificando el tipo y concentración de la enzima desoxirribonucleasa y el ácido carboxílico, así: DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg/ml; y ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg/ml; modificación divulgada en la descripción inicial en la página 19, y las antiguas reivindicaciones 2 y 3.
- La antigua reivindicación 16 ahora la reivindicación 12 fue modificada especificando que la enzima DNasa comprende Dornasa-alfa humana recombinante modificación divulgada en la descripción inicial en la página 20.
- Las antiguas reivindicaciones 21 y 23 ahora las reivindicaciones 15 y 17 fueron modificadas especificando que la primera composición es sólida y comprende una enzima DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg/ml 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 ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg/ml, modificación divulgada en la descripción inicial en la página 19, y las antiguas reivindicaciones 2 y 3.
- Las antiguas reivindicaciones 22 y 24 ahora las reivindicaciones 16 y 18 fueron modificadas especificando que la segunda composición es sólida y comprende una enzima DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg/ml; la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg/ml de etosuximida y ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg/ml; modificación divulgada en la descripción inicial en la página 19, y las antiguas reivindicaciones 2 y 3.

-

- La antigua reivindicación 25 ahora la reivindicación 19 modificada especificando que es la enzima es DNasa y el ácido láctico.
- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 3, 4, 14, 15 y 17.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La Sra. Examinadora realiza la siguiente objeción con respecto a un término impreciso “(...) las reivindicaciones 1, 4, 20, 21, 22, 23 y 24 no son concisas porque las definiciones “desoxirribonucleasa” y “ácido carboxílico”, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.”. Los Solicitantes para dar por superada esta objeción incluyen en la reivindicación 1 y en las antiguas reivindicaciones 20, 21, 22, 23 y 24 el tipo y concentración de la enzima desoxirribonucleasa y el ácido carboxílico, así: DNasa en una concentración desde 1 a 4 µg/ml; y ácido láctico en una concentración desde 0,97 a 9 mg/ml, y se eliminó la antigua reivindicación 4.
- La Sra. Examinadora realiza la siguiente objeción “(...) en las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 18, 19, los términos: “X mg/ml o menos” para referirse a distintas concentraciones de componentes (por ejemplo, 5 mg/ml o menos, entre otros), así como en la reivindicación 19, el uso del término “aproximadamente”, son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.”. A pesar de no coincidir con esta apreciación, a los efectos de lograr la concesión, hemos eliminado la palabra aproximadamente y hemos incorporado rango de concentraciones eliminando la fórmula “o menos”, con lo que se salva la mencionada objeción.
- La Sra. Examinadora realiza la siguiente objeción “(...) en las reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 21, 22 y 23, las expresiones: “uno o más” y “al menos”, precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación”. Los Solicitantes, respetuosamente, no coinciden en que la frase “uno o más” en las reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15 no sea limitativa ya que en cada reivindicación se indica que el compuesto reivindicado es seleccionado de un grupo cerrado de compuestos claramente definidos en cada reivindicación. A pesar de no estar de acuerdo con los dichos de la Sra. Examinadora, los Solicitantes modifican el pliego atendiendo a sus sugerencias, a los solos efectos de lograr una pronta concesión de la presente solicitud, eliminando “uno o más” en las reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Por su parte, la frase “al menos” en las reivindicaciones 20, 21, 22, y 23 fue eliminada, ya que ahora se especifica que el ácido carboxílico es ácido láctico, y la reivindicación 15 fue eliminada, por lo tanto, se da por superada la objeción frente a esta frase.

- La Sra. Examinadora realiza la siguiente objeción “(...) las reivindicaciones 17, 20, 21, 22, 23, y 24 introducen rangos de pH como parte de sus características, los
- cuales son un resultado a alcanzar y no definen al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.”. Los Solicitantes se permiten indicar que la reivindicación 17 fue eliminada, y el rango reivindicado en las antiguas 20, 21, 22 y 23 fue eliminado. Sin embargo, en la antigua reivindicación 24 ahora la reivindicación 19 el ajuste de pH al rango entre 4,50 y 6,50 es una condición del proceso de producción de la composición farmacéutica, por lo tanto, no se puede eliminar tal como sugiere el Examinador.

De acuerdo con lo anterior, presentamos los argumentos que dan por superadas las objeciones de claridad de las reivindicaciones mencionadas por el Examinador en el Oficio No. 19071 notificado el 27 de octubre 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
D2	Ajwee, et al. Chemical Biology & Drug Design	“Ethosuximide and Phenobarbital Promote Wound Healing via Enhancing Collagenization”	04 de noviembre de 2011
D3	Ramos et al. Pharmaceutical Biology	“Compounds from Lactobacillus plantarum culture supernatants with potential pro-healing and anti-pathogenic properties in skin chronic wounds”	27 de octubre de 2014

Es así como, de acuerdo con el análisis expuesto en el oficio objeto de la presente respuesta, el Examinador concluye que los documentos D2 y D3 afectan el nivel inventivo de las 1 a 26. No, obstante, de manera respetuosa los solicitantes disienten con dichas conclusiones.

4. NIVEL INVENTIVO

Habiendo restringido el pliego reivindicatorio según las sugerencias de la Sra. Examinadora la nueva reivindicación 1 cumple con los requisitos de nivel inventivo ya que quedan demostradas, en los ejemplos de aplicación, las múltiples sinergias en diversas variables medidas, tal como se resume en el siguiente párrafo.

La composición de la presente invención de etosuximida en una concentración desde 0,5 hasta 30 mg/ml + DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml + ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml ha mostrado capacidad de proveer un

efecto sinérgico no esperado de la lectura y combinación del estado del arte, logrando todos los objetivos terapéuticos reconocidos por 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**

Además, la presente invención logra mejor colagenización que D2, usando concentraciones de etosuximida entre 2,6 y 160 veces más bajas (0,5 a 30 mg/mL). (Ver tabla 3 de la presente solicitud de patente). Además, D2 obtuvo 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.

De acuerdo a todo lo anterior, la reivindicación 1 es nueva e inventiva frente al estado de la técnica D2 y D3.

Ahora bien, como ya se demostró las reivindicaciones dependientes 2 a 14 que dependen de una reivindicación 1 que es inventiva, por lo tanto, también son inventivas.

Asimismo, las reivindicaciones 15 a 21, que describen kits y procesos de preparación derivados del mismo concepto técnico de la composición principal, también tienen carácter inventivo, dado los argumentos que sustentan el nivel inventivo de la reivindicación 1, les aplica a estas reivindicaciones.

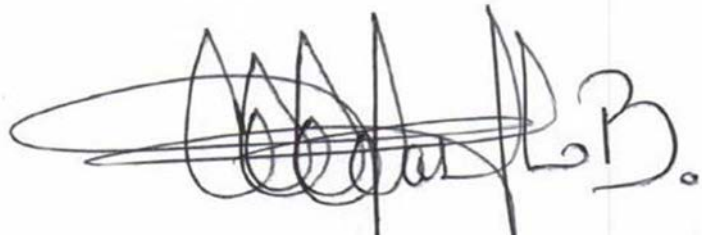
5. PETICIÓN

Por todo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Sra Examinadora 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 21 reivindicaciones, con marcas y en limpio.
2. En la fecha se canceló la tasa correspondiente a la modificación a las reivindicaciones.

Atentamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'JCB.', is written over a light gray rectangular background.

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

REIVINDICACIONES

Con formato: Centrado

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

- ~~etoximidada~~ en una concentración desde 0,5 hasta 30 mg / ml;
- DNasa en una desoxirribonucleasa concentración desde 0,97 a 4 µg / ml; y
- ~~un ácido carboxílico.~~
- ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha ~~enzima desoxirribonucleasa~~ DNasa 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 etoximidada;~~
- ~~desde 0,5 a 4000 µg / ml de una enzima desoxirribonucleasa;~~
- ~~desde 1 a 15 mg / ml de un ácido carboxílico.~~

Con formato: Sangría: Primera línea: 1,25 cm, Derecha: 0 cm, Espacio Después: 6 pto, Interlineado: Múltiple 1,5 lín.

5.3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, además, ~~uno o más~~ 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.

6.4. La composición farmacéutica según la reivindicación ~~53~~, caracterizada porque comprende desde 0 a 5 mg / ml de ~~uno o más~~ uno o más agentes tensioactivos.

7.5. 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.

8.6. La composición farmacéutica según la reivindicación ~~7~~5, caracterizada porque comprende desde 0 a 1 mg / ml ~~o menos~~ de ~~uno o más~~ ácidos formadores de complejos.

9.7. 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.

10.8. La composición farmacéutica según la reivindicación ~~9~~7, caracterizada porque comprende desde 0 a 3 mg / ml ~~o menos~~ de ~~uno o más~~ ácidos reductores hidrófilos.

11.9. 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.

12.10. La composición farmacéutica según la reivindicación ~~11~~9, caracterizada porque comprende desde 0 a 25 mg / ml ~~o menos~~ de ~~uno o más~~ agentes gelificantes.

13.11. 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-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.

14.12. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende etosuximida;

dicha enzima ~~desoxirribonucleasas~~DNasa 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 MgCl_2 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.~~

~~18.13.~~ La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una solución acuosa de:

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

desde 0,97 a 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Dornasa-alfa humana recombinante;

desde 1 a 9 mg/ml de ácido láctico,

y en donde la composición farmacéutica comprende, además:

desde 0 a 2,5 mg/ml de ácido ascórbico;

desde 0 a 3 mg/ml de polisorbato-80;

desde 0 a 0,75 mg/ml de ácido etilendiaminotetraacético;

desde 0 a 17 mg/ml de hidroxietilcelulosa.

~~19.14.~~ La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

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

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

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

y en donde la composición farmacéutica comprende, además:

desde 0 a 2,5 mg/ml de ácido ascórbico;

desde 0 a 3 mg/ml de polisorbato-80;

desde 0 a 0,75 mg/ml de ácido etilendiaminotetraacético;

desde 0 a 17 mg/ml de hidroxietilcelulosa.

~~20.15.~~ 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~~ DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 μg / ml 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~~ ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.

Con formato: Derecha: 0 cm, Espacio Después: 6 pto, Interlineado: Múltiple 1,5 lín.

~~c. la segunda composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.~~

21-16. 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~~; DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml;
- 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 ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.

~~d. la tercera composición tiene un pH entre 4,5 y 6,8.~~

Con formato: Derecha: 0 cm, Espacio Después: 6 pto, Interlineado: Múltiple 1,5 lín.

22-17. Un proceso para preparar el kit según la reivindicación **2015** 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~~ DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml 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; ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml; 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.

Con formato: Sangría: Primera línea: 0 cm

23-18. Un proceso para preparar el kit de la reivindicación **2116** 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~~ DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml; 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; ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml 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~~ la composición farmacéutica en gel.

24-19. 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~~DNasa y un ácido ~~carboxílico~~láctico, 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.

Con formato: Resaltar

25-20. El proceso de acuerdo con la reivindicación **3419** que comprende además el paso de:

- d. agregar un agente gelificante.

26-21. El proceso de acuerdo con la reivindicación **3419** que comprende además el paso de:

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

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;
 - DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml; y
 - ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha DNasa comprende una enzima seleccionada del grupo que consiste en 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 comprende, además, 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.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque comprende desde 0 a 5 mg / ml de agentes tensioactivos.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además 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.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque comprende desde 0 a 1 mg / ml de ácidos formadores de complejos.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además ácidos reductores hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en ácido úrico, ácido ascórbico, ácido lipoico y una mezcla de los mismos.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende desde 0 a 3 mg / ml de ácidos reductores hidrófilos.

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

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende desde 0 a 25 mg / ml de agentes gelificantes.

11. 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-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.

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende etosuximida; dicha enzima DNasa comprende Dornasa-Alfa humana recombinante; 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.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una solución acuosa de:

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

desde 0,97 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:

desde 0 a 2,5 mg/ml de ácido ascórbico;

desde 0 a 3 mg/ml de polisorbato-80;

desde 0 a 0,75 mg/ml de ácido etilendiaminotetraacético;

desde 0 a 17 mg/ml de hidroxietilcelulosa.

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

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

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

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

y en donde la composición farmacéutica comprende, además:

desde 0 a 2,5 mg/ml de ácido ascórbico;

desde 0 a 3 mg/ml de polisorbato-80;

desde 0 a 0,75 mg/ml de ácido etilendiaminotetraacético;

desde 0 a 17 mg/ml de hidroxietilcelulosa.

15. 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 DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 μg / ml 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 ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.
- 16.** 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:
- la primera composición es sólida y comprende un agente gelificante en polvo;
 - la segunda composición es sólida y comprende una enzima DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml;
 - la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml.
- 17.** Un proceso para preparar el kit según la reivindicación 15 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 DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml 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 ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml; caracterizada porque comprende los siguientes pasos:
- poner en contacto la primera composición con la segunda composición;
 - mezclar y agitar obteniendo la composición farmacéutica en gel.
- 18.** Un proceso para preparar el kit de la reivindicación 16 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 DNasa en una concentración desde 0,97 a 4 µg / ml; y la tercera composición es un líquido acuoso que comprende 0,5 a 30 mg / ml de etosuximida y ácido láctico en una concentración desde 1 a 9 mg / ml caracterizada porque comprende los siguientes pasos:
- poner en contacto la tercera composición con la segunda composición;
 - mezclar y agitar la tercera composición con la segunda composición;
 - poner en contacto la primera composición con la mezcla obtenida en el paso b.;
 - mezclar y agitar obteniendo la composición farmacéutica en gel.
- 19.** Un proceso para producir la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- a. mezclar en una solución de etosuximida, una enzima DNasa y ácido láctico, 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.

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende además el paso de:

- d. agregar un agente gelificante.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende además el paso de:

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