

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-31152

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "BARRAS SOLIDAS Y PASTAS DE FOSFATO DE CALCIO INYECTABLES

PARA ADMINISTRACIÓN DE PROTEINAS OSTEOGÉNICAS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 38/18, A61L 24/00

71. SOLICITANTE WYETH y BTEX CORPORATION

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE

AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

22. BOGOTÁ, D.C. 29 MAR 2006 T.P 53.215

(6K)

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 06031152 00000000 Folios: 129
 Fecha (MM): 2006-03-29 16:43:48
 Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 12-04-2006

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **WYETH y ETEX CORPORATION**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940 y 38 Sidney, Street, Cambridge, MA
02139, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **LI, Rebecca; SEEHERMAN, Howard y KIM, Hyun.**

Dirección: 14 Shire Lane, Bedford, MA 01730; 46B Trowbridge Street, Cambridge,
MA 02138 y 14 Cot Hill Road, Bedford, MA 01730.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2004/029560Fecha: 10/09/04Publicación Internacional No. WO 2005/025595 A3Fecha: 24/03/05

⑥

**Título(54) BARRAS SOLIDAS Y PASTAS DE FOSFATO DE CALCIO INYECTABLES PARA
ADMINISTRACIÓN DE PROTEINAS OSTEOGENICAS**

⑦

Clasificación Internacional (51)A61K 38/18 , A61L 24/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

12/09/03

60/502,493

⑨

Comprobante de Pago No. 06-18,338**Fecha: 7 de Marzo de 2006**

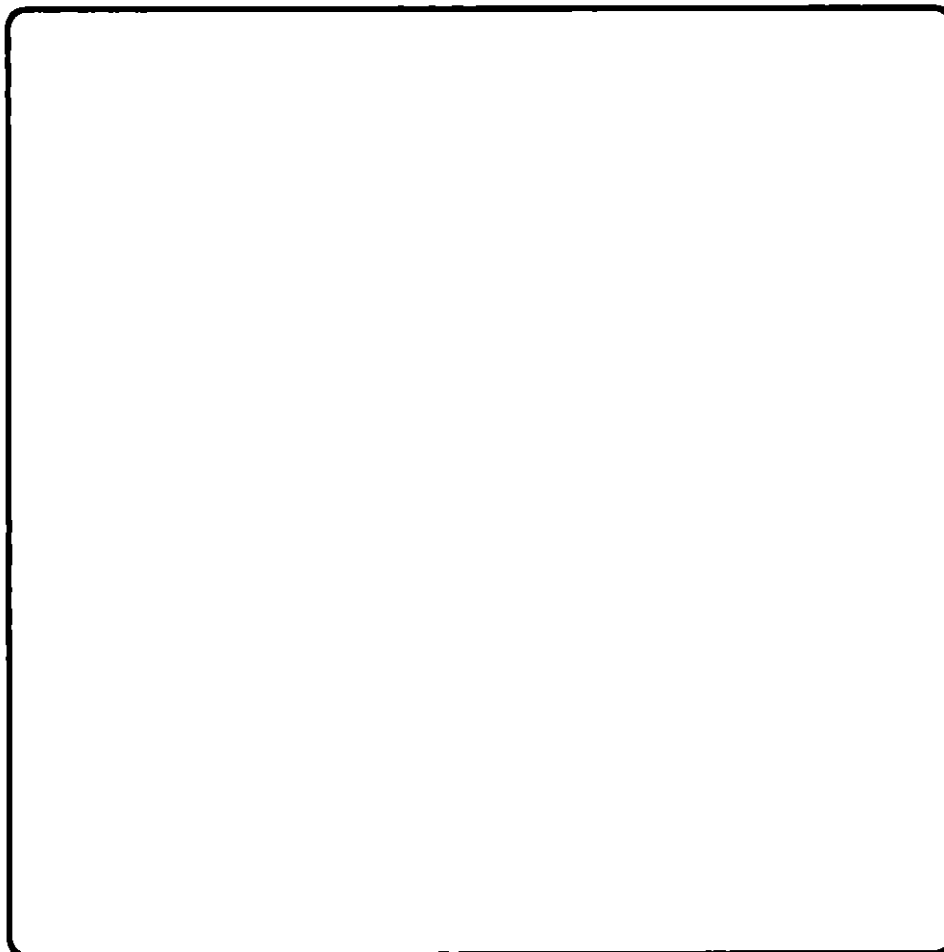
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal (Poder WYETH).
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y Opinión escrita de la autoridad de la búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06031152 00000000 Folia: 139
Fecha (AÑO): 2006-03-29 16:45:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 18,338
FECHA : MARZO 7 DE 2006

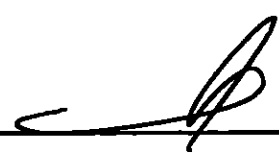
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309449	07/03/2006	5,816,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

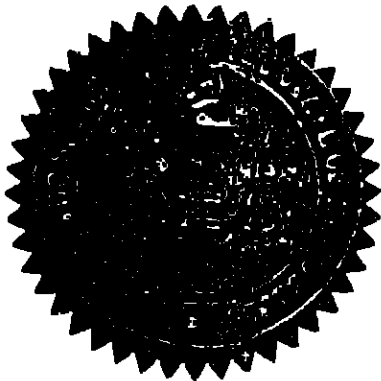
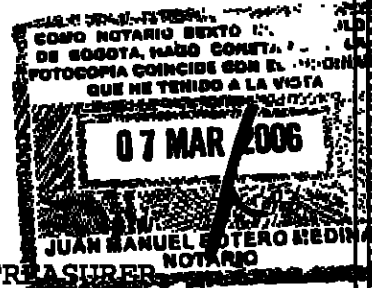
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America. 5

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good whatever our representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

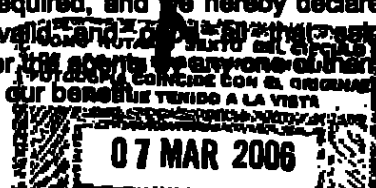
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004 Wyeth

Dado y firmado


William H. Caiman
Assistant Secretary

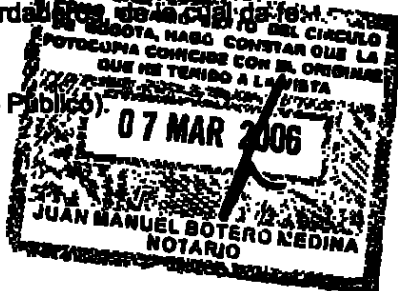


CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 de Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos.

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney, that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
 Notario Público, Estado de New Jersey
 Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

2004
 11
 09
 582

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

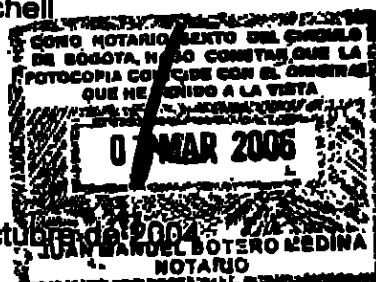
CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A210247
9. Sello/Estampilla

6. el día 7 de octubre de 2004

10. Firma: (ilegible)

Hay un sello dorado.



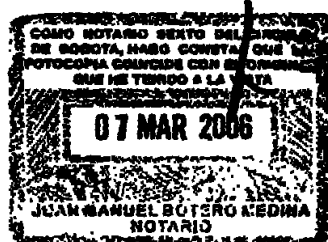
Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
 RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 10 12:40
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
283161
Am. It. Escobar
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



folio 7 Para Publicación; folios 8 y 9 Para tarjetear.
2006.07.04.

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 8702.118-304	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/029560	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10/09/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 12/09/2003
Solicitante WYETH		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>06</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Base del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla 1. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional No. PCT/US2004/029560
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 A61K 38/18 A61L24/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7 A61K A61L		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, PAJ, Data WPI, BIOSIS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, A	WO 03/099992 A (WYETH; FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS, S.R.L; LI, REBECCA, H; KIM, HYUN, D) 4 de diciembre de 2003 (2003-12-04) documento completo	1-101
A	WO 02/100331 A (WYETH) 19 de diciembre de 2002 (2002-12-19) documento completo	1-101
A	WO 01/28602 A (GENETICS INSTITUTE, INC; FIDIA ADVANCED BIOLOGY) 26 de abril de 2001 (2001-04-26) documento completo	1-101
X	reivindicación 2	23-42
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
8 de Julio de 2005	05.08.2005	
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Engl, B	

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/029560

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/28603 A (GENETICS INSTITUTE, INC) 26 de abril de 2001 (2001-04-26) documento completo	1-101
X	reivindicación 2 -----	23-42
X	WO 00/47117 A (SAFE CONDUCT AB; TERNSTROEM, STAFFAN) 17 de agosto de 2000 (2000-08-17) página 2, líneas 10-14 página 5, líneas 2-8 página 6, líneas 6-16 -----	23-42

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1-22 (totales), 43-101

Composiciones para administración inyectable que comprenden una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde dicha composición está en forma de una barra sólida; los métodos para preparar y usar las mismas.

2. Reivindicaciones: 23-42 (totales), 43-101 (parte)

Composiciones para administración inyectable que comprenden una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde dicha composición está en forma de una pasta endurecible; los métodos para preparar y usar las mismas.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/029560**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

Ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/029560

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03099992 A	04-12-2003	AU 2003228958 A1 CA 2486113 A1 EP 1519744 A2 WO 03099992 A2	12-12-2003 04-12-2003 06-04-2005 04-12-2003
WO 02100331 A	19-12-2002	BR 0210282 A CA 2449713 A1 CN 1541100 A EP 1404346 A2 HU 0401357 A2 JP 2004535232 T MX PA03011236 A PL 367224 A1 WO 02100331 A2 US 2002187104 A1	20-07-2004 19-12-2002 27-10-2004 07-04-2004 28-10-2004 25-11-2004 24-03-2004 21-02-2005 19-12-2002 12-12-2002
WO 0128602 A	26-04-2001	AT 271886 T AU 774427 B2 AU 8023000 A AU 2004203514 A1 CA 2386408 A1 DE 60012557 D1 EP 1223990 A1 EP 1454640 A2 EP 1481695 A1 ES 2225241 T3 JP 2003512341 T WO 0128602 A1	15-08-2004 24-06-2004 30-04-2001 26-08-2004 26-04-2001 02-09-2004 24-07-2002 08-09-2004 01-12-2004 16-03-2005 02-04-2003 26-04-2001
WO 0128603 A	26-04-2001	AT 284230 T AU 1086601 A DE 60016614 D1 EP 1220693 A1 EP 1475109 A1 JP 2003512097 T WO 0128603 A1	15-12-2004 30-04-2001 13-01-2005 10-07-2002 10-11-2004 02-04-2003 26-04-2001
WO 0047117 A	17-08-2000	AU 2955200 A EP 1156747 A1 WO 0047117 A1 US 6676639 B1	29-08-2000 28-11-2001 17-08-2000 13-01-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8702.118-304	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/029560	International filing date (day/month/year) 10/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/09/2003
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 06 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. ☒ With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/029560

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/18 A61L24/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03/099992 A (WYETH; FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS, S.R.L; LI, REBECCA, H; KIM, HYUN, D) 4 December 2003 (2003-12-04) the whole document	1-101
A	WO 02/100331 A (WYETH) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-101
A	WO 01/28602 A (GENETICS INSTITUTE, INC; FIDIA ADVANCED BIOLOGY) 26 April 2001 (2001-04-26) the whole document	1-101
X	claim 2 -/-	23-42

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 July 2005

Date of mailing of the international search report

05. 08. 2005.

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Engl, B

3

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/029560

15

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/28603 A (GENETICS INSTITUTE, INC) 26 April 2001 (2001-04-26) the whole document	1-101
X	claim 2	23-42
X	WO 00/47117 A (SAFE CONDUCT AB; TERNSTROEM, STAFFAN) 17 August 2000 (2000-08-17) page 2, lines 10-14 page 5, lines 2-8 page 6, lines 6-16	23-42

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-22 (full), 43-101

Composition for injectable delivery comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material, wherein said composition is in the form of a solid rod; methods of making and using the same.

2. claims: 23-42 (full), 43-101 (part)

Composition for injectable delivery comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material, wherein said composition is in the form of a hardenable paste; methods of making and using the same.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/029560

17

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/029560

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099992	A	04-12-2003	
		AU 2003228958 A1	12-12-2003
		CA 2486113 A1	04-12-2003
		EP 1519744 A2	06-04-2005
		WO 03099992 A2	04-12-2003
WO 02100331	A	19-12-2002	
		BR 0210282 A	20-07-2004
		CA 2449713 A1	19-12-2002
		CN 1541100 A	27-10-2004
		EP 1404346 A2	07-04-2004
		HU 0401357 A2	28-10-2004
		JP 2004535232 T	25-11-2004
		MX PA03011236 A	24-03-2004
		PL 367224 A1	21-02-2005
		WO 02100331 A2	19-12-2002
		US 2002187104 A1	12-12-2002
WO 0128602	A	26-04-2001	
		AT 271886 T	15-08-2004
		AU 774427 B2	24-06-2004
		AU 8023000 A	30-04-2001
		AU 2004203514 A1	26-08-2004
		CA 2386408 A1	26-04-2001
		DE 60012557 D1	02-09-2004
		EP 1223990 A1	24-07-2002
		EP 1454640 A2	08-09-2004
		EP 1481695 A1	01-12-2004
		ES 2225241 T3	16-03-2005
		JP 2003512341 T	02-04-2003
		WO 0128602 A1	26-04-2001
WO 0128603	A	26-04-2001	
		AT 284230 T	15-12-2004
		AU 1086601 A	30-04-2001
		DE 60016614 D1	13-01-2005
		EP 1220693 A1	10-07-2002
		EP 1475109 A1	10-11-2004
		JP 2003512097 T	02-04-2003
		WO 0128603 A1	26-04-2001
WO 0047117	A	17-08-2000	
		AU 2955200 A	29-08-2000
		EP 1156747 A1	28-11-2001
		WO 0047117 A1	17-08-2000
		US 6676639 B1	13-01-2004

21

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/025595 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 38/18, A61L 24/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/029560

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de Septiembre de 2004 (10.09.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 60/502,493 12 de septiembre de 2003 (12.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto US): WYETH [US/US]; 5 Giralda Farm, Madison, NJ 07940 (US). ETEX CORPORATION [US/US]; 38 Sidney Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LI, Rebecca [US/US]; 14 Shire Lane, Bedford, MA 01730 (US). SEEHERMAN, Howard [US/US]; 46B Trowbridge Street, Cambridge, MA 02138 (US). KIM, Hyun [US/US]; 14 Cot Hill Road, Bedford, MA 01730 (US).

(74) Agente: GARRETT, Arthur, S.; Finnegan, Henderson, Farabow Garrett & Dunner, L.L.P., 901 New York Avenue, NW, Washington, D.C. 20001-4413 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- Con reporte de Búsqueda Internacional
- Con reivindicaciones enmendadas

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional: 13 de octubre de 2005

Fecha publicación reivindicaciones enmendadas: 17 de noviembre de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: BARRAS SOLIDAS Y PASTAS DE FOSFATO DE CALCIO INYECTABLES PARA ADMINISTRACIÓN DE PROTEINAS OSTEOGENICAS

(57) Resumen: Las proteínas osteogénicas se suministran vía una barra sólida o una pasta endurecible, inyectable. La formulación comprende un material de fosfato de calcio, una proteína osteogénica y aditivos e ingredientes activos opcionales tales como inhibidor de resorcpción de hueso. También se describen métodos para producir composiciones farmacéuticas inyectables y métodos de uso y de las composiciones osteogénicas para aplazar defectos óseos.

/

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/025595 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 38/18, A61L 24/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/029560

(22) International Filing Date:
10 September 2004 (10.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/502,493 12 September 2003 (12.09.2003) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
WYETH [US/US]; 5 Girarde Farms, Madison, NJ 07940
(US). ETEK CORPORATION [US/US]; 38 Sidney
Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): L.J. Rebecca
[US/US]; 14 Shire Lane, Bedford, MA 01730 (US). SEE-
HERMAN, Howard [US/US]; 46B Trowbridge Street,
Cambridge, MA 02138 (US). KIM, Hyun [US/US]; 14
Cot Hill Road, Bedford, MA 01730 (US).

(74) Agent: GARRETT, Arthur, S.; Finnegan, Henderson,
Parabow Garrett & Dunner, L.L.P., 901 New York Avenue,
NW, Washington, D.C. 20001-4413 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- with amended claims

(88) Date of publication of the international search report:
13 October 2005

Date of publication of the amended claims: 17 November 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INJECTABLE CALCIUM PHOSPHATE SOLID RODS AND PASTES FOR DELIVERY OF OSTEOGENIC PRO-
TEINS

(57) Abstract: Osteogenic proteins are delivered via an injectable solid rod or hardenable paste. The formulation comprises a cal-
cium phosphate material, an osteogenic protein, and optional additives and active ingredients such as a bone resorption inhibitor.
Methods of making injectable pharmaceutical compositions and methods of using the osteogenic compositions to treat bone defects
are also disclosed.

WO 2005/025595 A3

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, caracterizada porque comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde la composición está en forma de una barra sólida.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 y BMP-13.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-2.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7,
5 caracterizada porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato,
10 neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

20 11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 11,
25 caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino

1

tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una
5 cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99% en peso de la composición.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una
10 cantidad que varía desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la composición.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un aditivo que se selecciona del
15 grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de
20 carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

25

18. La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la
5 composición.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales
10 farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizada porque la barra es cilíndrica y el diámetro de la barra cilíndrica está entre aproximadamente 0.1 mm y 3.0 mm.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la longitud de la barra está entre aproximadamente 1.0
20 mm y 5.0 cm.

23. Una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, caracterizada porque comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde la composición está en forma de
25 una pasta endurecible.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteína morfogenética ósea.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 y
5 BMP-13.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-2.

10 27. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% en peso de la composición.

15 28. La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la composición.

20 29. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

25

31. La composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529,

zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 23,
5 caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

10 33. La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 33,
15 caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

35. La composición de conformidad con la reivindicación 34,
caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino
20 tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

36. La composición de conformidad con la reivindicación 23,
caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una
cantidad que varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente
25 70% en peso de la composición.

37. La composición de conformidad con la reivindicación 36,
caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una
cantidad que varía desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente

55% en peso de la composición.

38. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque comprende además un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

39. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

40. La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición.

42. La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas,

aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

43. Un método para preparar una composición para administración
5 inyectable de proteínas osteogénicas, dicha composición comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) mezclar una forma seca de una proteína osteogénica
con una forma seca de un material de fosfato de calcio para producir una
10 mezcla seca;

(b) reconstituir la mezcla seca al agregar un amortiguador acuoso para formar una pasta;

(c) moldear la pasta para formar una composición en forma de barra; y

15 (d) secar la composición en forma de barra de la etapa (c) para formar una composición en forma de barra para administración inyectable de proteínas osteogénicas.

44. El método de conformidad con la reivindicación 43,
20 caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteína morfogenética ósea.

45. El método de conformidad con la reivindicación 44,
caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que
25 consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 y BMP-13.

46. El método de conformidad con la reivindicación 45,
caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-2.

47. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque una cantidad de la proteína osteogénica que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la
5 composición se mezcla con el portador de fosfato de calcio.

48. El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque una cantidad de la proteína osteogénica que varía desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la
10 composición se mezcla con el portador de fosfato de calcio.

49. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de resorción ósea y en donde una forma seca del inhibidor de resorción ósea se
15 mezcla en la mezcla seca.

50. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

20 51. El método de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres,
25 ácidos y mezclas de los mismos.

52. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico

amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

53. El método de conformidad con la reivindicación 52,
5 caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

54. El método de conformidad con la reivindicación 53,
caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino
10 tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

55. El método de conformidad con la reivindicación 54,
caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino
tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

15

56. El método de conformidad con la reivindicación 43,
caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía
desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99% en peso de la
composición se mezcla con la proteína osteogénica.

20

57. El método de conformidad con la reivindicación 56,
caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía
desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la
composición se mezcla con la proteína osteogénica.

25

58. El método de conformidad con la reivindicación 43,
caracterizado porque la composición comprende además un aditivo que se
selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables,
polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos,

polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos y en donde una forma seca del aditivo se mezcla en la mezcla seca.

59. El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

10

60. El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición se mezcla en la mezcla seca.

15

61. El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición se mezcla en la mezcla seca.

20

62. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

25

63. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el amortiguador acuoso se selecciona del grupo que

consiste de solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los mismos.

64. El método de conformidad con la reivindicación 43,
5 caracterizado porque la proporción de amortiguador acuoso respecto a mezcla seca varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

65. El método de conformidad con la reivindicación 43,
10 caracterizado porque el moldeado se lleva a cabo utilizando un método que se selecciona del grupo que consiste de moldeado, extrusión, prensado, perforación y combinaciones de los mismos.

66. El método de conformidad con la reivindicación 43,
15 caracterizado porque comprende además una etapa de cortar la composición en forma de barra antes o después de la etapa (d).

67. El método de conformidad con la reivindicación 43,
caracterizado porque la composición en forma de barra es cilíndrica y el
20 diámetro de la composición en forma de barra cilíndrica está entre aproximadamente 0.1 mm y 3.0 mm.

68. El método de conformidad con la reivindicación 43,
caracterizado porque la longitud de la composición en forma de barra está
25 entre aproximadamente 1.0 mm y 5.0 cm.

69. Un método para preparar una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, dicha composición comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, caracterizado porque

comprende la etapa de:

mezclar una forma seca del material de fosfato de calcio con un amortiguador acuoso que contiene una proteína osteogénica para formar una pasta.

5

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas.

10

71. El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 y BMP-13.

15

72. El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-2.

20

73. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la proteína osteogénica está presente en la pasta en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% en peso de la pasta.

25

74. El método de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque la proteína osteogénica está presente en la pasta en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la pasta.

75. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de

resorción ósea y en donde una forma seca del inhibidor de resorción ósea se mezcla en la pasta.

76. El método de conformidad con la reivindicación 75,
5 caracterizado porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

77. El método de conformidad con la reivindicación 76,
caracterizado porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de
alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato,
10 neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529,
zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres,
ácidos y mezclas de los mismos.

78. El método de conformidad con la reivindicación 69,
15 caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende un material
que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico
amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita,
fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

20 79. El método de conformidad con la reivindicación 78,
caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de
calcio apatítico escasamente cristalino.

80. El método de conformidad con la reivindicación 79,
25 caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino
tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

81. El método de conformidad con la reivindicación 80,
caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino

tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

82. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70% en peso de la composición se mezcla con el amortiguador acuoso.

83. El método de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 55% en peso de la composición se mezcla con el amortiguador acuoso.

84. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la composición comprende además un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos y en donde una forma seca del aditivo se mezcla en la pasta.

85. El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

86. El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la

composición se mezcla en la pasta.

87. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde
5 aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición se mezcla en la pasta.

88. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de
10 resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

89. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el amortiguador acuoso se selecciona del grupo que
15 consiste de solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los mismos.

90. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la proporción de amortiguador acuoso respecto a
20 material de fosfato de calcio varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

91. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto
25 óseo, caracterizado porque comprende administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 1.

92. El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el defecto óseo es un hueso osteoporótico.

93. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto
5 óseo, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 1; y

(b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad
10 eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

94. El método de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque la etapa (a) se realiza antes de la etapa (b).

15 95. El método de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

96. El método de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque la etapa (a) de la etapa (b) se realizan
20 simultáneamente.

97. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración inyectable
25 de proteínas osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 23.

98. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad

eficaz de la composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 23; y

(b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

5

99. El método de conformidad con la reivindicación 98, caracterizado porque la etapa (a) se realiza antes que la etapa (b).

100. El método de conformidad con la reivindicación 98,
10 caracterizado porque la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

101. El método de conformidad con la reivindicación 98, caracterizado porque la etapa (a) y la etapa (b) se realizan simultáneamente.

15

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition for injectable delivery of osteogenic proteins comprising:
an osteogenic protein; and
a calcium phosphate material,
wherein said composition is in the form of a solid rod.
2. The composition of claim 1, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of members of the bone morphogenetic protein family.
3. The composition of claim 2, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 and BMP-13.
4. The composition of claim 3, wherein the osteogenic protein is BMP-2.
5. The composition of claim 1, wherein the osteogenic protein is present in an amount ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition.
6. The composition of claim 5, wherein the osteogenic protein is present in an amount ranging from about 15% to about 40% by weight of the composition.
7. The composition of claim 1, further comprising a bone resorption inhibitor.

8. The composition of claim 7, wherein the bone resorption inhibitor is a bisphosphonate.

9. The composition of claim 8, wherein the bisphosphonate is selected from the group consisting of alendronate, cimadronate, clodronate, EB 1053, etidronates, ibandronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, risedronate, tiludronate, YH 529, zoledronate, and pharmaceutically acceptable salts, esters, acids, and mixtures thereof.

10. The composition of claim 1, wherein the calcium phosphate material comprises a material selected from the group consisting of amorphous apatitic calcium phosphate, poorly crystalline apatitic calcium phosphate, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, fluorapatite and combinations thereof.

11. The composition of claim 10, wherein the calcium phosphate material comprises poorly crystalline apatitic calcium phosphate.

12. The composition of claim 11, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of less than 1:1.5.

13. The composition of claim 12, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of about 1:1.4.

14. The composition of claim 1, wherein the calcium phosphate material is present in an amount ranging from about 10% to about 99% by weight of the composition.

15. The composition of claim 14, wherein the calcium phosphate material is present in an amount ranging from about 40% to about 60% by weight of the composition.

16. The composition of claim 1 further comprising an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

17. The composition of claim 16, wherein the additive is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polylactide, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyoxyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, dextran sulfate and combinations thereof.

18. The composition of claim 16, wherein the additive is present in an amount ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition.

19. The composition of claim 18, wherein the additive is present in an amount ranging from about 20% to about 40% by weight of the composition.

20. The composition of claim 1 further comprising a bone resorption inhibitor and an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

21. The composition of claim 1, wherein said rod is cylindrical and a diameter of said cylindrical rod is between about 0.1 mm and 3.0 mm.

22. The composition of claim 1, wherein the length of said rod is between about 1.0 mm and 5.0 cm.

23. A composition for injectable delivery of osteogenic proteins comprising:
an osteogenic protein; and
a calcium phosphate material,
wherein said composition is in the form of a hardenable paste.

24. The composition of claim 23, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of members of the bone morphogenetic protein family.

25. The composition of claim 24, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 and BMP-13.

26. The composition of claim 25, wherein the osteogenic protein is BMP-2.

27. The composition of claim 23, wherein the osteogenic protein is present in an amount ranging from about 0.01% to about 2% by weight of the composition.

28. The composition of claim 27, wherein the osteogenic protein is present in an amount ranging from about 0.03% to about 1% by weight of the composition.

29. The composition of claim 23, further comprising a bone resorption inhibitor.

30. The composition of claim 29, wherein the bone resorption inhibitor is a bisphosphonate.

31. The composition of claim 30, wherein the bisphosphonate is selected from the group consisting of alendronate, cimadronate, clodronate, EB 1053, etidronates, ibandronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, risedronate, tiludronate, YH 529, zoledronate, and pharmaceutically acceptable salts, esters, acids, and mixtures thereof.

32. The composition of claim 23, wherein the calcium phosphate material comprises a material selected from the group consisting of amorphous apatitic calcium phosphate, poorly crystalline apatitic calcium phosphate, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, fluorapatite and combinations thereof.

33. The composition of claim 32, wherein the calcium phosphate material comprises poorly crystalline apatitic calcium phosphate.

34. The composition of claim 33, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of less than 1:1.5.

35. The composition of claim 34, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of about 1:1.4.

36. The composition of claim 23, wherein the calcium phosphate material is present in an amount ranging from about 30% to about 70% by weight of the composition.

37. The composition of claim 36, wherein the calcium phosphate material is present in an amount ranging from about 45% to about 55% by weight of the composition.

38. The composition of claim 23 further comprising an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

39. The composition of claim 38, wherein the additive is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polylactide, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone,

polyoxyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, dextran sulfate and combinations thereof.

40. The composition of claim 38, wherein the additive is present in an amount ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition.

41. The composition of claim 40, wherein the additive is present in an amount ranging from about 10% to about 20% by weight of the composition.

42. The composition of claim 23 further comprising a bone resorption inhibitor and an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

43. A method for preparing a composition for injectable delivery of osteogenic proteins, said composition comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material, comprising the steps of:

- (a) mixing a dry form of the osteogenic protein with a dry form of the calcium phosphate material to produce a dry mixture;
- (b) reconstituting the dry mixture by adding an aqueous buffer to form a paste;
- (c) molding the paste to form a rod shaped composition; and
- (d) drying the rod shaped composition of step (c) to form a rod-shaped composition for injectable delivery of osteogenic proteins.

47

44. The method of claim 43, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of members of the bone morphogenetic protein family.

45. The method of claim 44, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 and BMP-13.

46. The method of claim 45, wherein the osteogenic protein is BMP-2.

47. The method of claim 43, wherein an amount of osteogenic protein ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition is mixed with the calcium phosphate carrier.

48. The method of claim 47, wherein an amount of osteogenic protein ranging from about 15% to about 40% by weight of the composition is mixed with the calcium phosphate carrier.

49. The method of claim 43, wherein the composition further comprises a bone resorption inhibitor and wherein a dry form of the bone resorption inhibitor is mixed in the dry mixture.

50. The method of claim 49, wherein the bone resorption inhibitor is a bisphosphonate.

51. The method of claim 50, wherein the bisphosphonate is selected from the group consisting of alendronate, cimadronate, clodronate, EB 1053, etidronates, ibandronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, risedronate, tiludronate, YH 529, zoledronate, and pharmaceutically acceptable salts, esters, acids, and mixtures thereof.

52. The method of claim 43, wherein the calcium phosphate material comprises a material selected from the group consisting of amorphous apatitic calcium phosphate, poorly crystalline apatitic calcium phosphate, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, fluorapatite and combinations thereof.

53. The method of claim 52, wherein the calcium phosphate material comprises a poorly crystalline apatitic calcium phosphate.

54. The method of claim 53, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of less than 1:1.5.

55. The method of claim 54, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of about 1:1.4.

56. The method of claim 43, wherein an amount of calcium phosphate material ranging from about 10% to about 99% by weight of the composition is mixed with the osteogenic protein.

49

57. The method of claim 56, wherein an amount of calcium phosphate material ranging from about 40% to about 60% by weight of the composition is mixed with the osteogenic protein.

58. The method of claim 43, wherein the composition further comprises an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof and wherein a dry form of the additive is mixed in the dry mixture.

59. The method of claim 58, wherein the additive is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polylactide, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyoxyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, dextran sulfate and combinations thereof.

60. The method of claim 58, wherein an amount of additive ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition is mixed in the dry mixture.

61. The method of claim 60, wherein an amount of additive ranging from about 20% to about 40% by weight of the composition is mixed in the dry mixture.

62. The method of claim 43, wherein the composition further comprises a bone resorption inhibitor and an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

32

63. The method of claim 43, wherein the aqueous buffer is selected from the group consisting of phosphate-buffered saline, saline, glycine-based buffers and combinations thereof.

64. The method of claim 43, wherein the ratio of aqueous buffer to dry mixture ranges from about 0.5:1 to about 2:1.

65. The method of claim 43, wherein the molding is accomplished using a method selected from the group consisting of molding, extruding, pressing, boring and combinations thereof.

66. The method of claim 43 further comprising a step of cutting the rod-shaped composition before or after step (d).

67. The method of claim 43, wherein said rod-shaped composition is cylindrical and a diameter of said cylindrical rod-shaped composition is between about 0.1 mm and 3.0 mm.

68. The method of claim 43, wherein the length of said rod-shaped composition is between about 1.0 mm and 5.0 cm.

69. A method for preparing a composition for injectable delivery of osteogenic proteins, said composition comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material, comprising the step of:

mixing a dry form of the calcium phosphate material with an aqueous buffer containing an osteogenic protein to form a paste.

70. The method of claim 69, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of members of the bone morphogenetic protein family.

71. The method of claim 70, wherein the osteogenic protein is selected from the group consisting of BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 and BMP-13.

72. The method of claim 71, wherein the osteogenic protein is BMP-2.

73. The method of claim 69, wherein the osteogenic protein is present in the paste in an amount ranging from about 0.01% to about 2% by weight of the paste.

74. The method of claim 73, wherein the osteogenic protein is present in the paste in an amount ranging from about 0.03% to about 1% by weight of the paste.

75. The method of claim 69, wherein the composition further comprises a bone resorption inhibitor and wherein a dry form of the bone resorption inhibitor is mixed in the paste.

76. The method of claim 75, wherein the bone resorption inhibitor is a bisphosphonate.

77. The method of claim 76, wherein the bisphosphonate is selected from the group consisting of alendronate, cimadronate, clodronate, EB 1053, etidronates, ibandronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, risedronate, tiludronate, YH 529, zoledronate, and pharmaceutically acceptable salts, esters, acids, and mixtures thereof.

78. The method of claim 69, wherein the calcium phosphate material comprises a material selected from the group consisting of amorphous apatitic calcium phosphate, poorly crystalline apatitic calcium phosphate, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, fluorapatite and combinations thereof.

79. The method of claim 78, wherein the calcium phosphate material comprises a poorly crystalline apatitic calcium phosphate.

80. The method of claim 79, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of less than 1:1.5.

81. The method of claim 80, wherein the poorly crystalline apatitic calcium phosphate has a calcium-to-phosphate ratio of about 1:1.4.

82. The method of claim 69, wherein an amount of calcium phosphate material ranging from about 30% to about 70% by weight of the composition is mixed with the aqueous buffer.

83. The method of claim 82, wherein an amount of calcium phosphate material ranging from about 45% to about 55% by weight of the composition is mixed with the aqueous buffer.

84. The method of claim 69, wherein the composition further comprises an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof and wherein a dry form of the additive is mixed in the paste.

85. The method of claim 84, wherein the additive is selected from the group consisting of carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polylactide, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyoxyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, dextran sulfate and combinations thereof.

86. The method of claim 84, wherein an amount of additive ranging from about 1% to about 90% by weight of the composition is mixed in the paste.

87. The method of claim 86, wherein an amount of additive ranging from about 10% to about 20% by weight of the composition is mixed in the paste.

88. The method of claim 69, wherein the composition further comprises a bone resorption inhibitor and an additive selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts, polysaccharides, peptides, proteins, amino acids, synthetic polymers, natural polymers, surfactants, and combinations thereof.

89. The method of claim 69, wherein the aqueous buffer is selected from the group consisting of phosphate-buffered saline, saline, glycine-based buffers and combinations thereof.

90. The method of claim 69, wherein the ratio of aqueous buffer to calcium phosphate material ranges from about 0.5:1 to about 2:1.

91. A method of treating a mammal having a bone defect comprising administering to the site of the bone defect an effective amount of the composition for injectable delivery of osteogenic proteins of claim 1.

92. The method of claim 91, wherein the bone defect is osteoporotic bone.

93. A method of treating a mammal having a bone defect comprising the steps of:

(a) administering to the site of the bone defect an effective amount of the composition for injectable delivery of osteogenic proteins of claim 1; and

(b) administering to the site of the bone defect an effective amount of a bone resorption inhibitor.

94. The method of claim 93, wherein step (a) is performed prior to step (b).

95. The method of claim 93, wherein step (b) is performed prior to step (a).

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/029560	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.09.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.09.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K38/18, A61L24/00																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel : +49 892399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 892399-4465		Funcionario Autorizado Engl. B Teléfono No. +49 89 2399-8283																									

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/029560

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:

☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:

☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:

☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/029560

Casilla No. IV Falta de Unidad en la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar tasas adicionales, el solicitante ha:
- ☒ Pagado tasas adicionales
 - ☐ Pagado tasas adicionales bajo protesta
 - ☐ Ni pagado tasas adicionales
2. ☒ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se cumple y decidió, no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es:
- ☐ Cumplido
 - ☒ No cumplido por las siguientes razones:
ver siguiente hoja
4. En consecuencia, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☒ Todas la partes
 - ☐ Las partes que se relacionan a las reivindicaciones Nos.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 43bis.1 (a) (i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-22
	No: Reivindicaciones	23-101
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-22
	No: Reivindicaciones	23-101
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-101
	No: Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

Con respecto a la Sección IV:

La solicitud carece de unidad, ver Anexo al reporte de Búsqueda.

Con respecto a la Sección V:

Las composiciones inyectables que comprenden una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde la composición está en forma de una barra sólida, no han sido enseñadas ni sugeridas en la técnica previa disponible. Por lo tanto, la novedad y nivel inventivo (Artículo 33 (2) y (3) PCT) son reconocidos para las reivindicaciones 1-22.

Los documentos

- D1: WO 01/28802 A (GENETICS INSTITUTE, INC; FIDIA ADVANCED BIOLOGY) Abril 26 de 2001 (2001-04-26)
- D2: WO 01/28803 A (GENETICS INSTITUTE, INC; FIDIA ADVANCED BIOLOGY) Abril 26 de 2001 (2001-04-26)
- D3: WO 00/47117 A (SAFE CONDUCT AB; TERNSTROEM, STAFFAN) Agosto 17 de 2000 (2000-08-17)

revelan composiciones inyectables que comprenden una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio (D1 y D2: fosfato tricálcico, reivindicación 2 de cada una; D3: hidroxiapatita o fosfato de calcio, página 6, línea 16) y están en forma de geles o pastar, así como los métodos para preparar las mismas. No hay duda que, al tomar las medidas necesarias, las pasas conocidas son endurecibles. Por lo tanto, D1-D3 se consideran que apartan la novedad de las reivindicaciones 23-101. Un nivel inventivo puede ser evaluado solamente hasta que se haya establecido la novedad.

PATENT COOPERATION TREATY

60

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/029580

International filing date (day/month/year)
10.09.2004

Priority date (day/month/year)
12.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K38/18, A61L24/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523855 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Engl, B Telephone No. +49 89 2369-8283 
---	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/029560

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/029560

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
 - ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
 - ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	23-101
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	23-101
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-101
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/029560

Concerning Section IV:

The application lacks unity, see Annex to the Search report.

Concerning Section V:

Injectable compositions comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material, wherein the composition is in the form of a solid rod, have been neither taught nor suggested in the available prior art. Novelty and inventive step (Article 33 (2) and (3) PCT) are therefore acknowledged for claims 1-22.

The documents

- D1: WO 01/28602 A (GENETICS INSTITUTE, INC; FIDIA ADVANCED BIOLOGY)
26 April 2001 (2001-04-26)
- D2: WO 01/28603 A (GENETICS INSTITUTE, INC) 26 April 2001 (2001-04-26)
- D3: WO 00/47117 A (SAFE CONDUCT AB; TERNSTROEM, STAFFAN) 17 August
2000 (2000-08-17)

disclose injectable compositions comprising an osteogenic protein and a calcium phosphate material (D1 and D2: tricalcium phosphate, claim 2 each; D3: hydroxyapatite or calcium phosphate, page 6, line 16) and are in the form of gels or pastes, as well as methods for preparing the same. There is no doubt that, upon taking the appropriate measures, the known pastes are hardenable. Therefore, D1-D3 are considered to take away the novelty of claims 23-101. An inventive step can be assessed only after novelty has been established.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

BARRAS SOLIDAS Y PASTAS DE FOSFATO DE CALCIO INYECTABLES
PARA ADMINISTRACIÓN DE PROTEINAS OSTEOGENICAS

RESUMEN, OBJETIVO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Las proteínas osteogénicas se suministran vía una barra sólida o una pasta endurecible, inyectable. La formulación comprende un material de fosfato de calcio, una proteína osteogénica y aditivos e ingredientes activos
10 opcionales tales como inhibidor de resorción de hueso. También se describen métodos para producir composiciones farmacéuticas inyectables y métodos de uso y de las composiciones osteogénicas para tratar defectos óseos.

15

20

25

BARRAS SOLIDAS Y PASTAS DE FOSFATO DE CALCIO INYECTABLES
PARA ADMINISTRACIÓN DE PROTEINAS OSTEOGENICAS

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo de proteínas osteogénicas y formulaciones farmacéuticas para las mismas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La osteoporosis idiopática es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por pérdida progresiva de la masa ósea y fragilidad cada vez mayor, lo que resulta un incremento notable en la susceptibilidad a fractura. La

15 osteoporosis está entre los trastornos musculares esqueléticos de mayor prevalencia que afectan a 56% de las mujeres con más de 45 años de edad. Praemer et al., "Musculoskeletal Conditions in the United States", Amer. Acad. of Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, IL (1992). Debido

20 a que su incidencia se incrementa con la edad y se incrementa el porcentaje de viejos en la población, la osteoporosis se volverá más común con el tiempo. La osteoporosis es difícil de tratar localmente y actualmente no hay una cura conocida. Finalmente, y de manera más significativa, la osteoporosis se

25 relaciona con una morbilidad y mortalidad sustanciales. La

Ref.: 170668

62

fractura más grave que resulta de la osteoporosis es la del fémur proximal en la región de la articulación de la cadera. Con una incidencia anual de más de 300,000 fracturas de cadera actualmente es la fractura más común en la vejez. Una
5 de cada seis mujeres caucásicas tendrá una fractura de cadera durante su vida (Cummings et al., Arch. Intern. Med., vol. 149, pp. 2455-2458 (1989)), y aquellas que lleguen a la edad de 90, esta proporción se volverá de una en tres.

Además de tratar la enfermedad osteoporótica existe
10 la necesidad de métodos para tratar o evitar las fracturas relacionadas con osteoporosis, por ejemplo por administración local de proteínas osteogénicas. Las proteínas osteogénicas son aquellas proteínas capaces de inducir o de ayudar en la inducción de formación de cartílago y/o hueso. En años
15 recientes se han aislado y caracterizado muchas de estas proteínas osteogénicas y se han producido algunas por métodos recombinantes.

Además, se han desarrollado diversas formulaciones diseñadas para suministrar proteínas osteogénicas en el sitio
20 en donde se desea inducción de formación de hueso.

Pero pese a los esfuerzos sustanciales en este campo aún existe la necesidad de un método eficaz para reparar y/o tratar el hueso osteoporótico y osteopénico y para minimizar o reducir la incidencia
25 o la gravedad de fracturas relacionadas con

68

osteoporosis.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones para administración inyectable de proteínas
5 osteogénicas, es decir, composiciones osteogénicas. Las composiciones pueden adquirir la forma de una barra sólida, preferiblemente una barra sólida cilíndrica o una pasta endurecible. Las composiciones comprenden una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio.

10 En algunas modalidades preferidas de la presente invención, la proteína osteogénica es un miembro de la familia de proteínas morfogenéticas óseas, de manera más preferible una de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12 y BMP-13, de manera más preferible BMP-2. La proteína
15 osteogénica preferiblemente está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, de manera más preferible desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de las barras sólidas de la invención y en una cantidad que varía desde aproximadamente
20 0.01% hasta aproximadamente 2%, de manera más preferible desde aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la pasta de la invención.

\ En algunas modalidades preferidas de la presente invención, el material de fosfato de calcio comprende un
25 material que se selecciona de fosfato de calcio apatítico

7

amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos. De manera más preferible, el material de fosfato de calcio es fosfato de calcio apatítico
5 escasamente cristalino. El material de fosfato de calcio preferiblemente está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99%, de manera más preferible desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la composición osteogénica en forma de barra,
10 y en una cantidad que varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, de manera más preferible desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 55% en peso de la composición osteogénica de pasta endurecible.

Las modalidades adicionales de la presente
15 invención se relacionan con composiciones osteogénicas las cuales también comprender un inhibidor de resorción óseo. El inhibidor de resorción ósea preferiblemente es un bisfosfonato que se selecciona de alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato,
20 olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y sales, ésteres, ácidos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las modalidades adicionales de la presente invención se relacionan con composiciones osteogénicas las
25 cuales también comprenden un aditivo que se selecciona de las

formas farmacéuticamente aceptables de sales, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos, de manera más preferible se seleccionan de

5 carboximetilcelulosa, hidropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos. El aditivo preferiblemente está

10 presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90%, de manera más preferible desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición osteogénica en forma de barra y en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90%,

15 de manera más preferible desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición osteogénica de pasta endurecible.

Cuando la composición osteogénica de la presente invención toma la forma de una barra cilíndrica sólida, el

20 diámetro de la barra cilíndrica preferiblemente esta entre aproximadamente 0.1 mm y 3.0 mm, de manera más preferible entre aproximadamente 1.0 mm y la longitud de la barra cilíndrica preferiblemente está entre aproximadamente 0.5 cm y 5.0 cm.

25 Una modalidad adicional de la presente invención se

relaciona con un método para preparar una composición en forma de barra para administración inyectable de proteínas osteogénicas, la composición comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, que comprende

5 las etapas de: (a) mezclar una forma seca de la proteína osteogénica con una forma seca del material del fosfato de calcio para producir una mezcla seca; (b) reconstituir la mezcla seca al agregar un amortiguador acuoso para formar una pasta; (c) moldear la pasta para formar una composición en

10 forma de barra; y (d) secar la composición en forma de barra de la etapa (c) para formar una composición en forma de barra para administración inyectable de proteínas osteogénicas. En modalidades preferidas, el amortiguador acuoso se selecciona de solución salina amortiguada con fosfato, amortiguadores

15 basados en glicina y en ácido glutámico y combinaciones de los mismos. La proporción de volumen respecto a peso (en ml: g) del amortiguador acuoso respecto a la mezcla seca varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1. El moldeado preferiblemente se lleva a cabo por moldeado,

20 extrusión, prensado, perforación o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades preferidas, la composición en forma de barra se corta antes o después de la etapa (d).

En otra modalidad adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar una composición de

25 pasta para administración inyectable de proteínas

72

osteogénicas, la composición comprende una proteína osteogénica y una material de fosfato de calcio, que comprende la etapa de mezclar una forma seca del material de fosfato de calcio con un amortiguador acuoso que contiene una
5 proteína osteogénica para formar una pasta. En modalidades preferidas de la presente invención, el amortiguador acuoso se selecciona de solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, amortiguadores basados en glicina y en ácido glutámico y combinaciones de los mismos. La proporción de
10 amortiguador acuoso respecto al material de fosfato de calcio varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

Las modalidades adicionales de la presente invención se relacionan con métodos para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo que comprende administrar al sitio
15 del defecto óseo una cantidad eficaz de una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas que se reclaman en la presente. Las modalidades adicionales de la presente invención se relacionan con métodos para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, que comprende las etapas
20 de: (a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas que se reclaman en la presente, y (b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea. La administración del
25 inhibidor de resorción ósea se puede realizar antes de la

etapa (a), después de la etapa (a) o simultáneamente con la etapa (a).

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

5 La figura 1 es una gráfica que muestra la cinética de liberación in vitro de rhBMP-2 a partir de barras de α -BSM utilizando ^{125}I -rhBMP-2 como un trazador.

La figura 2 es una gráfica que muestra la retención local in vivo de rhBMP-2 a partir de barras de α -BSM
10 utilizando ^{125}I -rhBMP-2 como un trazador.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De manera general, los métodos y composiciones de la presente invención se relacionan con la regeneración de
15 tejido óseo y el incremento concomitante de la masa ósea, la densidad ósea y la resistencia ósea. Más particularmente, la presente invención involucra barras sólidas inyectables y pastas que comprenden una proteína osteogénica, un portador de fosfato de calcio y aditivos opcionales y agentes activos
20 tales como un inhibidor de resorción ósea así como métodos para preparar tales composiciones osteogénicas y métodos de tratamiento que utilizan dichas composiciones osteogénicas. Las barras sólidas de fosfato de calcio y las pastas endurecibles de la presente invención son adecuadas para
25 administración intraóseo de proteínas osteogénicas. Mediante

el uso de los métodos y composiciones de la presente invención ventajosamente se puede disminuir la gravedad de la osteoporosis o la incidencia de lesiones osteoporóticas, finalmente disminuyendo la incidencia de fracturas óseas.

5 Otros usos clínicos incluyen la reparación de fracturas, reparación de cartílago, reparación de defectos sin unión y fusión espinal. Las barras sólidas inyectables y las pastas endurecibles de la presente invención también se pueden utilizar para promover el crecimiento óseo según se necesite

10 cuando se utilizan implantes de sustitución de articulación como se describe en la solicitud provisional de E. U. A. No. 60/502,526, ("Promotion of Bone ingrowth in Joint Replacement Implants Using Osteogenic Proteins"), la materia objeto de esta solicitud provisional se incorpora en su totalidad como

15 referencia en la presente.

Una primera modalidad de la presente invención se relaciona con una composición en forma de barra para administración inyectable de proteína osteogénica que comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato

20 de calcio. Una composición de acuerdo con una primera modalidad de la presente invención opcionalmente incluye otros aditivos (aglutinantes, excipientes) y/o agentes activos tales como un inhibidor de resorción ósea.

Esta composición en forma de barra sólida es

25 adecuada para administración intraósea local y por lo tanto

se puede inyectar directamente dentro del sitio osteoporótico u osteopénico para inducir eficazmente la formación y/o mantenimiento del hueso. Además, la composición en forma de barra inyectable presenta un perfil de liberación sostenida
5 con respecto a la proteína osteogénica cuando se administra de esta manera. Preferiblemente, las barras sólidas de la presente invención son cilíndricas y tienen un diámetro que varía desde aproximadamente 0.1 mm hasta aproximadamente 3.0 mm, de manera más preferible desde aproximadamente 1.0 mm de
10 manera que permiten su administración con una aguja de calibre 16. Además, las barras sólidas preferiblemente tienen una longitud que varía desde aproximadamente 1.0 mm hasta aproximadamente 5.0 cm.

A diferencia de las formulaciones inyectables
15 existentes, la composición osteogénica de esta primera modalidad de la presente invención se administra en una forma sólida, por lo que se evitan las deficiencias inherentes a las formulaciones líquidas o viscosas. Por ejemplo, utilizando formulaciones líquidas o en gel, el agente
20 osteogénico se puede diluir prematuramente por los fluidos corporales antes de que se obtenga en efecto promotor de hueso. La presente invención elimina el efecto de dilución al utilizar un portador sólido el cual se degrada lentamente in vivo, por lo que se proporciona una liberación sostenida y
25 retrasada de uno o varios de los agentes activos. Además, a

diferencia de las formulaciones líquidas o viscosas las cuales pueden desplazarse del sitio de administración, las composiciones sólidas de la presente invención se alojan y persisten en el sitio de crecimiento óseo deseado para llevar
5 a cabo la actividad promotora de crecimiento óseo. Además, permiten la colocación del inyectable de manera más precisa de una barra sólida en áreas de poca masa ósea. Típicamente, la composición debe persistir en el sitio por un período desde aproximadamente 5 días hasta aproximadamente 2 meses.
10 Si la composición se dispersa prematuramente, el efecto de promoción de crecimiento óseo que se desea no se producirá o se formará hueso que no tenga la resistencia deseada. Finalmente, aunque la composición osteogénica de esta modalidad de la presente invención se administra como un
15 sólido, preferiblemente se forma como una barra cilíndrica, por lo que es adecuada ya sea para inyección o implantación en el cuerpo. Por supuesto, si se desea se pueden utilizar otras formas de barra, por ejemplo formas de barra hexagonal, cuadrada o semicircular. Además, la complicación quirúrgica
20 bien conocida de inducir una embolia durante un procedimiento de inyección intraósea se reduce considerablemente mediante el uso de barras sólidas (en comparación con las formas líquida o de gel). El desplazamiento potencial de los fragmentos de hueso intraóseos, grasa o una embolia causada
25 por una inyección presurizada de un gran volumen de un

portador líquido/gel se reduce dado que el volumen inyectado de la barra sólida altamente concentrada es mucho menor que el que se requiere si se suministra una dosis similar en una forma líquida o de gel. La composición se puede aplicar al
5 sitio de crecimiento óseo deseado de cualquier manera conveniente, que incluye la introducción a través de una aguja hipodérmica convencional o jeringa.

Una segunda modalidad de la presente invención se relaciona con un método para preparar la composición en forma
10 de barra sólida para administración inyectable de proteínas osteogénicas. En la primera etapa, se mezcla la forma seca de la proteína osteogénica con una forma seca del material de fosfato de calcio para producir una mezcla seca. En otras palabras, las formas pulverizada o seca tanto de la proteína
15 osteogénica como del material de fosfato de calcio inicialmente se utilizan con el fin de formar una mezcla seca. Cuando se incluyen en la composición aditivos y/o sitios activos adicionales, estos materiales también se pueden utilizar en una forma seca o pulverizada y se pueden
20 incluir en la mezcla seca.

En la segunda etapa, la mezcla seca se reconstituye al agregar un amortiguador acuoso para formar una pasta. Los amortiguadores acuosos adecuados incluyen, sin limitación, solución salina amortiguada con fosfato, solución salina,
25 amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los

mismos. Cuando se utiliza BMP-2 como la proteína osteogénica, se prefiere para uso un amortiguador basado en glicina que tiene un pH de aproximadamente 4.5; de manera más preferible, un amortiguador basado en glicina que tiene una composición
5 de 5 mmoles de ácido L-glutámico, glicina 2.5%, sacarosa 0.5%, NaCl 5 mmoles y polisorbate 80 0.01%.

Una proporción de volumen respecto a peso (ml:g) de amortiguador acuoso respecto a la mezcla seca varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1. No obstante,
10 el límite inferior de la proporción en peso se limita únicamente por la preocupación de que se agregue suficiente líquido a la mezcla seca de manera que sea suficiente para permitir la formación de una pasta la cual se puede formar a través de inyección a través de una jeringa o algún otro
15 método. Además, el límite superior de esta proporción en peso está limitado únicamente por la preocupación de que no se agregue demasiado líquido a la mezcla seca de manera que, por el secado subsecuente, se obtenga la geometría, es decir, se altere la forma de barra; en otras palabras, si se utiliza
20 demasiado líquido, entonces la forma de barra que se forma en la tercera etapa de este método se comprometerá cuando se seque el compuesto osteogénico.

Esta etapa se realiza bajo condiciones en donde se produce un mezclado sustancialmente uniforme. El mezclado
25 combina los ingredientes y se pueden utilizar para regular la

extensión de reacciones entre los ingredientes. Cuando la totalidad de los ingredientes deseados preferiblemente están contenidos en la mezcla seca, también es posible agregar un aditivo o un agente activo adicional inmediatamente antes del inicio del mezclado o antes de completar el mezclado. Tal aditivo o agente activo adicional preferiblemente está en forma seca; no obstante, también se puede agregar a la pasta una forma hidratada del aditivo o del agente activo adicional.

10 En la tercera etapa del presente método de la invención, la pasta se moldea para formar una composición en forma de barra. El moldeado o conformación se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de numerosas técnicas conocidas tales como moldeado, extrusión, prensado, perforación y/o
15 corte. En una modalidad preferida de esta invención, la pasta se empaca dentro y se extruye a través del extremo del cubo de una jeringa hipodérmica. En este caso, el émbolo de la jeringa se inserta y se aplica una cantidad de presión suficiente para extruir una longitud continua de pasta sobre
20 una superficie seca. Las secciones después se cortan utilizando una herramienta cortante tal como una navaja de rasurar, un escalpelo, una cuchilla o similar, para formar composiciones en forma de barra inyectables. El corte también se puede llevar a cabo después de la etapa de secado descrita
25 posteriormente. De manera alternativa, la pasta se puede

64

empacar en un molde cilíndrico, catéter, aire o tubería permeable a gas (por ejemplo silastic o Teflon^{MR}/FEP) o cualquier otro aparato de tipo de extrusión.

En la etapa final, la composición en forma de barra
5 que se obtiene en la etapa previa se seca o endurece para formar la composición en forma de barra para administración inyectable de proteínas osteogénicas de la presente invención (primera modalidad). El secado se puede llevar a cabo por medio de secado con aire o incubación a temperaturas
10 elevadas, es decir, de por lo menos 37°C. La temperatura de secado está limitado únicamente por la preocupación de la degradación de la proteína osteogénica, lo cual típicamente se produce en algún punto en el intervalo de 55°C y 60°C. Cuando el secado se lleva a cabo en un horno a 37°C, el
15 secado requiere aproximadamente por lo menos una hora, y de manera preferible el secado se lleva a cabo durante la noche. La composición en forma de barra preferiblemente tiene una humedad residual menor de 10%.

Una tercera modalidad de la presente invención se
20 relaciona con una composición de pasta endurecible para administración inyectable de proteínas osteogénicas que comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio. Una composición de acuerdo con esta tercera modalidad de la presente invención opcionalmente puede

incluir otros aditivos (aglutinantes, excipientes) y/o agentes activos tales como un inhibidor de resorción ósea.

Esta pasta es adecuada para administración intraósea local y por lo tanto se puede inyectar directamente
5 en un sitio osteoporótico u osteopénico mediante lo cual la pasta endurece a una forma sólida e induce eficazmente la formación y/o mantenimiento del hueso. Debido a que la pasta endurece ante la inyección dentro de un ambiente a por lo menos 37°C, es decir, dentro de un mamífero, se evitan muchas
10 de las desventajas relacionadas con el uso de composiciones líquidas o en gel. De manera similar a la composición inyectable en forma de barra sólida descrita en lo anterior, la composición en pasta endurecida presenta un perfil de liberación sostenida con respecto a la proteína osteogénica.
15 La duración inyectable de la pasta endurecible se puede prolongar al refrigerar la pasta.

Una cuarta modalidad de la presente invención se relaciona con un método para preparar la composición de pasta para administración inyectable de proteínas osteogénicas. En
20 este método se mezcla una forma seca del material de fosfato de calcio con un amortiguador acuoso que contiene una proteína osteogénica para formar una pasta. Cuando se incluyen en la composición aditivos y/o agentes activos adicionales, estos materiales pueden ser utilizados ya sea en
25 forma seca o se pueden premezclar con la forma seca del

material de fosfato de calcio o en una forma hidratada para que se mezclen directamente con el amortiguador acuoso y el material de fosfato de calcio. El mezclado se lleva a cabo bajo condiciones en donde se produce un mezclado
5 sustancialmente uniforme. El mezclado combina los ingredientes y se puede utilizar para regular la extensión de o reacciones entre los ingredientes.

Los amortiguadores acuosos adecuados incluyen, sin limitación, solución salina amortiguada con fosfato, solución
10 salina, amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los mismos. Cuando se utiliza BMP-2 como la proteína osteogénica, se prefiere para uso un amortiguador basado en glicina que tiene un pH de aproximadamente 4.5; de manera más preferible se utiliza un amortiguador basado en glicina que
15 tiene una composición de 5 mmoles de ácido L-glutámico, glicina 2.5%, sacarosa 0.5%, 5 mmoles de NaCl y polisorbato
80 0.01%. Una proporción en peso de amortiguador acuoso respecto a fosfato de calcio seco varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

20 De manera alternativa, se mezcla una forma seca de la proteína osteogénica con una forma seca del material de fosfato de calcio para producir una mezcla seca y la mezcla seca después se reconstituye al agregar un amortiguador acuoso para formar una pasta. Estas etapas pueden ser
25 idénticas a la primera y segunda etapas del método de

preparación de la composición en forma de barra sólida anterior (segunda modalidad), excepto que la proporción en peso de amortiguador acuoso respecto a fosfato de calcio seco varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

5 Los detalles respecto al agente activo, el portador, los aditivos y los inhibidores de resorción ósea adecuados para uso en la presente invención se proporcionan en lo siguiente.

10

AGENTE ACTIVO

El agente activo presente en las composiciones osteogénicas de la presente invención preferiblemente se selecciona de la familia de proteínas conocidas como la superfamilia de proteínas de factores β de crecimiento transformante (TGF- β). Esta familia incluye las activinas, inhibinas y proteínas morfogenéticas óseas (BMP, por sus siglas en inglés). Estas BMP incluyen a las proteínas BMP, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7, descritas, por ejemplo, en las patentes de E.U.A. Nos. 5,108,922, 5,013,649, 15 5,116,738, 5,106,748, 5,187,076 y 5,141,905, BMP-8, descrita en PCT WO 91/18098, BMP-9, descrita en PCT WO 93/00432, BMP-10, descrita en PCT WO 94/26893, BMP-11 descrita en PCT WO 94/26892, BMP-12 y BMP-13, descrita en PCT WO 95/16035, BMP-15, descrita en la patente de E.U.A. No. 5,635,372 y BMP-16, 20 descrita en la patente de E.U.A. 6,331,612. Otras proteínas

TGF- β las cuales pueden ser útiles como el agente activo de la presente invención incluyen Vgr2, Jones et al., Mol. Endocrinol., vol. 6, pp. 1961 1968 (1992) y cualquiera de los factores de crecimiento y de diferenciación (GDF, por sus 5 siglas en inglés) que incluyen aquellos descritos en PCT WO 94/15965, WO 94/15949, WO 95/01801, WO 95/01802, WO 94/21681, WO 94/15966, WO 95/10539, WO 96/01845, WO 96/02559 y otras. También pueden ser útiles en la presente invención las BIP, descritas en WO 94/01557, HP00269, descrita en JP 7 250688 y 10 MP52, descrita en PCT WO 93/16099. Las descripciones de la totalidad de las patentes, publicaciones periódicas y solicitudes internacionales publicadas anteriores se incorporan como referencia en la presente.

Preferiblemente, el agente activo incluye por lo 15 menos un proteína que se selecciona de la subclase de proteínas conocidas generalmente como BMP, las cuales se han descrito que tienen actividad osteogénica y otras actividades de tipo de crecimiento y diferenciación. Un subconjunto de las BMP las cuales actualmente se prefieren para uso en la 20 presente invención incluyen BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10 y BMP-13, de manera más preferible BMP-2, cuya secuencia se describe en la patente de E.U.A. 5,013,649, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.

El agente activo se puede producir de manera 25 recombinante o se purifica a partir de una composición de

85

proteína. El agente activo, si es una TGF- β tal como una BMP u otra proteína dimérica, puede ser homodimérica o puede ser heterodimérica con otras BMP (por ejemplo un heterodímero constituido de un monómero cada uno de BMP-2 y BMP-6) o con
5 otros miembros de la superfamilia TGF- β , tales como activinas, unhibinas y TGF- β 1 (por ejemplo, un heterodímero constituido de un monómero cada uno de un BMP y un miembro relacionado de la superfamilia TGF- β). Los ejemplos de dichas proteínas heterodiméricas se describen, por ejemplo, en PCT
10 WO 93/09229, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente. El agente activo puede comprender ADN que codifica para las BMP y células transducidas o transfectadas con genes que codifican para las proteínas BMP.

El agente activo puede comprender además agentes
15 adicionales tales como las proteínas Hedgehog, Frazzled, Chordin, Noggin, Cerberus y Follistatin. Estas familias de proteínas generalmente se describen en Sasai et al., Cell, vol. 79, pp. 779-790 (1994) (Chordin); PCT WO 94/05800 (Noggin); y Fukui et al., Dev. Biol., vol. 159, pp. 131-139
20 (1993) (Follistatin). Las proteínas Hedgehog (puerco spin) se describen en PCT WO 96/16668, EO 96/17924 y WO 95/18856. La familia Frazzled de proteínas es una familia de proteínas descubiertas de manera relativamente reciente con alta homología por el dominio de unión extracelular de la familia
25 de proteínas receptoras conocidas como Frizzled. La familia

86

Frizzled de genes y proteínas se describe en Wang et al., J. Biol. Chem., vol. 271, pp. 4468-4476 (1996). El agente activo también puede incluir otros receptores solubles, tales como receptores solubles truncados descritos en PCT WO 95/07982. A
5 partir de las enseñanzas de WO 95/07982, una persona experta en la técnica reconocerá que los receptores solubles truncados se pueden preparar para numerosas proteínas receptoras adicionales. Tales también pueden ser abarcadas dentro de la presente invención. Las publicaciones anteriores
10 se incorporan en la presente como referencia en este documento.

La cantidad de agente activo útil en la presente es aquella cantidad eficaz para estimular la actividad osteogénica aumentada del progenitor actual o infiltrante
15 (células precursoras de osteoblastos) u otras células (a continuación "cantidad eficaz") y dependerán del tamaño y la naturaleza del defecto que es tratado así como la composición del portador de fosfato de calcio que se utilice. Generalmente, la cantidad de proteína osteogénica presente en
20 una composición osteogénica en forma de barra sólida de la presente invención varía desde aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, de manera más preferible desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición osteogénica. Generalmente, la cantidad de
25 proteína osteogénica presente en una composición osteogénica

de pasta endurecible de la presente invención varía desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2%, de manera más preferible desde aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la composición osteogénica.

5

PORTADOR

De acuerdo con todas las modalidades de la presente invención, se utiliza como un portador un material de fosfato de calcio. Como se utiliza en la presente, un "material de fosfato de calcio" significa cualquier material sintético sustituto de hueso, que comprende fosfato de calcio como el componente primario, es decir, que tiene por lo menos 90% en peso atribuible a calcio y/o fosfato. El material de fosfato de calcio de la presente invención puede ser cualquier material de fosfato de calcio biocompatible conocido en la técnica. Los materiales adecuados de fosfato de calcio se pueden producir por cualquiera de una diversidad de métodos y pueden utilizar cualquiera de los componentes iniciales adecuados o pueden estar disponibles comercialmente.

20 En algunas modalidades preferidas de la presente invención, el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99%, de manera más preferible desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la
25 composición osteogénica en forma de barra sólida de la

no

presente invención. En algunas otras modalidades preferidas de la presente invención, el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, de manera más preferible, desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 55% en peso de una composición osteogénica de pasta endurecible de la presente invención. Preferiblemente, el material de fosfato de calcio o portador se utiliza en forma seca, es decir, pulverizada.

10 Las formas de fosfato de calcio adecuadas para uso en esta invención incluyen, sin limitación, fosfato de calcio apatítico amorfo (ACP, por sus siglas en inglés), fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino (PCA, por sus siglas en inglés), hidroxiapatita (HA, por sus siglas en inglés),
15 fosfato tricálcico y fluoroapatita. En una modalidad preferida, el material de fosfato de calcio es fosfato de calcio sólido apatítico escasamente cristalino que tiene una proporción de calcio respecto a fosfato (Ca/P) comparable con los minerales óseos que se encuentran de manera natural, de
20 manera más preferible, con una proporción de calcio respecto a fosfato menor de aproximadamente 1:1.5, de manera más preferible de aproximadamente 1:1.4.

Los materiales de PCA adecuados se pueden identificar al combinar precursores de PCA, hidratar con una
25 cantidad limitada de agua (de manera que se forma una pasta o

masilla), moldear una forma de barra cilíndrica y permitir que el material moldeado endurezca en un material PCA. Los precursores deseables son capaces de endurecer en un ambiente húmedo, en o aproximadamente la temperatura corporal en menos 5 de 5 horas, y preferiblemente dentro de un período de 10-30 minutos.

De acuerdo con la presente invención, el portador de fosfato de calcio puede comprender cualquier material sustituto de hueso que contenga una de las formas anteriores 10 de fosfato de calcio como su componente primario, es decir, que tenga por lo menos 90% en peso atribuible a calcio y/o fosfato. El material sustituto óseo puede comprender únicamente una de las formas anteriores de fosfato de calcio, con o sin componentes adicionales; el sustituto óseo puede 15 comprender una combinación de las formas anteriores de fosfato de calcio, con o sin componentes adicionales. Además, una de las formas indicadas en lo anterior de fosfato de calcio se puede utilizar para preparar un material de fosfato de calcio adecuado para uso en la presente invención. Los 20 métodos para producir dichos materiales son bien conocidos en la técnica. No obstante, es apropiado cualquier método que resulte en la obtención de un material de fosfato de calcio seco, es decir, pulverizado.

Como se utiliza en la presente, el término "amorfo" 25 significa un material con un caracter amorfo significativo.

- 89

Un caracter amorfo significativo contempla más de 75% de contenido amorfo, preferiblemente más de 90% de contenido amorfo y está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X sin características, amplio.

5 Los términos "fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino", "fosfato de calcio PCA" y "material PCA" como aquellos términos como se utilizan en la presente, describen un fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino sintético. El material apatítico escasamente
10 cristalino (PCA) no necesariamente se limita a una fase de fosfato de calcio única con la condición de que tenga la difracción de rayos X característica (XRD, por sus siglas en inglés) y un patrón infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés). Un fosfato de calcio PCA
15 tiene sustancialmente el mismo espectro XRD que el hueso. El espectro de XRD generalmente está caracterizado por únicamente dos picos amplios en la región de 20-35E con uno centrado en 26E y el otro centrado en 32E. El espectro FTIR está caracterizado por picos en 563 cm^{-1} , 1034 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} y
20 3432 cm^{-1} ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$); se observan salientes abruptas a 603 cm^{-1} y 875 cm^{-1} con un doblete que tiene una máxima a 1422 cm^{-1} y 1457 cm^{-1} . Los materiales PCA preferidos para uso en la presente invención se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,650,176, 5,683,461 y 6,214,368 cada una de las cuales
25 se incorpora como referencia en la presente. Los materiales

adecuados también se describen en un conjunto de solicitudes relacionadas, intituladas "Delivery Vehicle", "Conversion of Amorphous Calcium Phosphate to Form a Novel Bioceramic", "Orthopedic and Dental Ceramic Implants" y "Bioactive Ceramic Composites", cada una de las cuales se presentó el 16 de octubre de 1997 y se le asignó a ETEX Corporation (Cambridge, MA) y se incorpora como referencia en la presente. En base en el ámbito de la descripción en cada uno de los documentos de patente indicados en lo anterior, no se incluirán aquí los detalles de producción de los materiales PCA adecuados. Será suficiente un resumen de las características de PCA. El material de PCA está caracterizado por su capacidad de ser bioabsorbible y su cristalinidad mínima. Su carácter cristalino es sustancialmente el mismo que el del hueso natural. El material PCA también es biocompatible y no es dañino para el hospedador.

La hidroxiapatita cristalina (HA, por sus siglas en inglés) se describe, por ejemplo, en las patentes de E.U.A Nos. de Referencia 33,221 y 33,161, ambas las cuales se incorporan como referencia en la presente. Estas patentes describen la preparación de composiciones de remineralización de fosfato de calcio y de un material portador de hidroxiapatita gradualmente resorbible, no cerámico finamente cristalino basado en la misma composición de fosfato de calcio. Un sistema de fosfato de calcio similar, el cual

at

consiste de fosfato de tetracalcio (TTCP, por sus siglas
inglés) y fosfato de monocalcio (MCP, por sus siglas en
inglés) o su forma monohidratada (MCPM. por sus siglas en
inglés) se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,053,212
5 y 5,129,905 ambas las cuales se incorporan en la presente
como referencia en este documento. Los materiales HA
cristalinos adicionales (comúnmente denominados como
dahllite) se describen en la patente de E.U.A. No. 5,962,028,
cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.

10

ADITIVOS

Los aditivos pueden ser útiles en las composiciones
osteogénicas de la presente invención. Muchos de los
aglutinantes, los cuales mejoran la cohesividad y los
15 excipientes, los cuales estabilizan y/o modulan la liberación
de los ingredientes activos, son bien conocidos en la técnica
de las formulaciones. Los aditivos adecuados incluyen, sin
limitación, las formas farmacéuticamente aceptables de sales,
polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros
20 sintéticos, polímeros naturales y/o tensioactivos. Los
polímeros útiles incluyen, por ejemplo, aquellos que se
describen en la patente de E.U.A. No. 5,171,579, cuya
descripción completa se incorpora como referencia en la
presente. Los aditivos preferidos incluyen materiales
25 celulósicos tales como carboximetilcelulosa (CMC, por sus

23

siglas en inglés), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés) y metilcelulosa (MC, por sus siglas en inglés), los polímeros sintéticos tales como las polilactidas y polietilenglicoles, por ejemplo polilactida/polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP, por sus siglas en inglés), polietilenglicol (PEG, por sus siglas en inglés), óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo y alcohol polivinílico (PVA, por sus siglas en inglés) y sulfato de dextrano, y combinaciones de los mismos.

10 Otros aditivos útiles incluye, sin limitación, alginato de sodio, quitosana, colágeno, gelatina, hialuronano y diversos péptidos, proteínas y aminoácidos. Los aditivos los cuales tienen un efecto efervescente no están diseñados actualmente para uso en la presente invención.

15 En una modalidad preferida de la presente invención se utiliza un aditivo en una forma seca o en polvo, la cual se mezcla con uno o varios agentes activos, un portador y un líquido acuoso con el fin de preparar una composición inyectable de la presente invención. En algunas modalidades

20 preferidas de la presente invención, uno o varios de los aditivos están presentes en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90%, de manera más preferible desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición osteogénica de barra sólida. En

25 algunas modalidades preferidas de la presente invención, uno

o varios de los aditivos están presentes en una cantidad que
varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90%, de
manera más preferible desde aproximadamente 10% hasta
aproximadamente 20% en peso de la composición osteogénica de
5 pasta endurecible.

AGENTES ACTIVOS ADICIONALES

Las composiciones osteogénicas inyectables de la
presente invención también pueden incluir un agente activo
10 adicional o agentes activos adicionales. Tales agentes
activos adicionales se pueden mezclar, preferiblemente en
forma seca aunque también son adecuados para uso las formas
hidratadas, con el agente activo, portador y líquido acuoso
con el fin de preparar las composiciones osteogénicas
15 inyectables de la presente invención. De manera alternativa,
tales agentes activos adicionales se pueden coadministrar con
las composiciones osteogénicas de la presente invención, ya
sea en alguna manera secuencial o simultáneamente (a
continuación "esquema de coadministración"). Los agentes
20 activos adicionales se pueden utilizar en la presente con el
fin de obtener efectos deseados adicionales o, en algunos
casos se pueden utilizar para contrarrestar los efectos
indeseables potenciales, tales como infección, inflamación y
resorción transitoria.

25 Por ejemplo, aunque se conoce mucho acerca del





potencial osteogénico de las proteínas TGF- β , los informes recientes muestran que la administración local de ciertos agente oseoinductores, tales como BMP-2 estimulan la actividad osteoclástica transitoria (áreas locales de resorción ósea) en el sitio de administración. Esta reacción, la cual ocasionalmente precede a la formación de hueso nuevo inducido por la BPM, se ha denominado "fenómeno de resorción transitoria". Los agentes que se sabe inhiben la resorción ósea por lo tanto pueden jugar un papel importante en el retraso o reducción de la resorción ósea inicial relaciona con la administración de BMP local, sin inhibir la formación ósea subsecuente.

Por lo tanto, en las modalidades preferidas de la presente invención, se utiliza un inhibidor de resorción ósea como un agente activo adicional presente en la composición osteogénica inyectable o se coadministran con la composición osteogénica inyectable con el fin de evitar o minimizar la resorción ósea inicial relacionada con la administración intraósea de un agente activo tal como BMP. Como se utiliza en la presente, el término "inhibición de resorción ósea" se refiere a la prevención de pérdida ósea, especialmente la inhibición de separación de hueso existente a través de alteración directa o indirecta de la formación o actividad de osteoclastos. Por lo tanto, el término "inhibidor de resorción ósea", como se utiliza en la presente, se refiere a

agentes que evitan o inhiben la pérdida ósea por alteración directa o indirecta de la formación o actividad de los osteoclastos.

En algunas modalidades preferidas, el inhibidor de
5 resorción ósea es un bifosfonato. Como se utiliza en la presente, el término "bisfosfonato" se refiere a los ácidos y sales bisfosfónicos relacionados y a diversas formas cristalinas y amorfas del bisfosfonato. Clínicamente, la terapia con bisfosfonato se ha demostrado que reduce
10 notablemente los índices de recambio óseo, incrementan la densidad mineral del hueso y, en mujeres osteopénicas, reduce el riesgo de fracturas en la cadera y en la columna vertebral (véase, por ejemplo, H. Fleisch, Bisphosphonates in Bone Disease, from the Laboratory to the Patient, 3a. edición,
15 Parthenon Publishing (1997), la cual se incorpora como referencia en la presente).

Los bisfosfonatos adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación, alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato,
20 olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos. La cantidad de bisfosfonato y en realidad la cantidad de cualquier inhibidor de resorción ósea útil es aquella cantidad eficaz
25 para evitar o inhibir la pérdida transitoria de hueso

relacionado ocasionalmente con la administración local de una proteína osteogénica tal como BMP (a continuación "cantidad eficaz"), mediante la alteración directa o indirecta de formación o actividad de osteoclastos. La dosificación
5 precisa necesaria dependerá del tamaño y naturaleza del defecto óseo que sea tratado así como la cantidad de agente osteogénico que se suministre. Generalmente, la cantidad de bifosfonato que se va a administrar preferiblemente es en un intervalo desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente
10 3000 mg, de manera más preferible desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 mg, y de manera mucho más preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por centímetro cúbico de material.

Cuando se utiliza el esquema de coadministración de
15 la presente invención, el inhibidor de resorción ósea típicamente se suministra en un portador adecuado. El portador puede ser cualquier portador farmacéuticamente aceptable, una amplia variedad de los cuales son bien conocidos y están disponibles fácilmente en la técnica
20 (véase, por ejemplo, Martin, E.W., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publ. Co., edición actual), la cual se incorpora en la presente como referencia en este documento). Los portadores actualmente preferidos se forman en barras sólidas o pastas, como se describe en otra parte en este
25 documento.

En el esquema de coadministración, el inhibidor de resorción ósea se puede administrar secuencialmente, ya sea antes o después, o bien de manera concurrente con las composiciones en forma de barra sólida o pasta inyectable de la presente invención. Además, el inhibidor de resorción ósea se puede aplicar localmente (de manera intraósea), pero se puede aplicar en otros sitios parenterales tales como intramuscular o subcutáneo o se puede ingerir oralmente o se puede inyectar intravenosamente para administración sistémico.

10 Preferiblemente, el inhibidor de resorción ósea, por ejemplo un bisfosfonato, es administrado de manera sistémica, es decir, por vía oral o intravenosa, ya sea antes o de manera concurrente con la composición de barra sólida o pasta inyectable de la presente invención. Además, el inhibidor de

15 resorción ósea se puede implementar en el sitio que va a ser tratado, por implantación quirúrgica. No obstante, debe hacerse notar que pese a su beneficio terapéutico, los bisfosfonatos son poco absorbidos en el tracto gastrointestinal cuando se ingieren por vía oral. Para evitar

20 este problema de poca biodisponibilidad se ha utilizado la administración intravenosa; no obstante, esta modalidad se considera costosa e inconveniente debido a la duración y frecuencia de dosificación. Por lo tanto, la presente invención puede corregir esta deficiencia al incorporar el

25 bisfosfonato dentro de composiciones osteogénicas inyectables

10

de la presente invención y al suministrarlas de manera local directamente en el sitio de acción deseada.

La descripción anterior se relaciona con la administración de un inhibidor de resorción ósea que se
5 relaciona generalmente con la administración de cualquier agente activo adicional. Otros agentes activos adicionales adecuados incluyen, sin limitación, otras proteínas osteogénicas, antibióticos, agentes antiinflamatorios, factores de crecimiento, péptidos, proteínas, citocinas,
10 oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, ADN y polímeros. Estos compuestos se pueden agregar, preferiblemente en forma seca, al mezclarlos para conformar la pasta en los métodos de preparación de la presente invención.

15

ADMINISTRACIÓN

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan métodos y composiciones para el tratamiento de pacientes quienes presentan defectos en los huesos. Como se
20 utiliza en la presente, los "defectos en los huesos" incluyen huesos osteoporóticos, huesos osteopénicos, fractura ósea, defecto de cartílago y cualquier otra condición relacionada con los huesos o con los cartílagos que pueda ser mejorada o corregida con estimulación del crecimiento óseo o de
25 cartílago. Por lo tanto, una quinta modalidad de la presente

invención se relaciona con un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo al administrar al sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de una barra inyectable o composición de pasta de la presente invención.

5 Una sexta modalidad relacionada de la presente invención se dirige a un método para tratar un mamífero que tiene un defecto óseo al administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de una barra o composición de pasta inyectable de la presente invención y al administrar una
10 cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea. El inhibidor de resorción ósea también se puede administrar al sitio del defecto en el hueso, pero también se puede administrar por alguna otra ruta, es decir, por vía parenteral, implantación quirúrgica, oral, o intravenosa.
15 Además, la administración del inhibidor de resorción ósea se puede producir antes de o concurrente o bien después de la administración de la composición de barra o pasta inyectable de la presente invención.

De manera más habitual, los métodos y composiciones
20 de la presente invención se proporcionan para el tratamiento de pacientes quienes presentan signos de osteoporosis o condiciones osteopénicas que incluyen lesiones óseas osteoporóticas. La identificación de dichos pacientes se puede llevar a cabo por procedimientos los cuales son bien
25 conocidos en la técnica. Tales procedimientos proporcionan al

183

médico información respecto al lugar y gravedad de las lesiones óseas osteoporóticas u osteopénicas. Además de localizar una o varias de las lesiones que van a ser tratadas, el médico puede utilizar esta información para
5 seleccionar el modo de administración apropiado y la dosis de agente osteoinductivo para el paciente. Los procedimientos de diagnóstico útiles incluyen medición de la masa/densidad óseas utilizando absorciometría de rayos X de energía doble (DEXA, por sus siglas en inglés), Kilgus, et al., J. Bone &
10 Joint Surgery, vol. 75 B, p. 279-287 (1992); Markel, et al., Acta Orthop. Scand., vol. 61, pp. 487 498 (1990); y tomografía computarizada cuantitativa (QCT, por sus siglas en inglés), Laval Jeantet, et al., J. Comput. Assist. Tomogr., vol. 17, pp. 915-921 (1993); Markel, Calcif. Tissue Int.,
15 vol. 49, pp. 427-432 (1991); absorciometría de fotón único, Markel, et al. Calcif. Tissue Int., vol. 48, pp. 392-399 (1991); velocidad de transmisión de ultrasonido (UTV, por sus siglas en inglés); Heaney, et al., JAMA, vol. 261, pp. 2986-2990 (1989); Langton, et al., Clin. Phys. Physiol. Meas.,
20 vol. 11, pp. 243-249 (1990); y determinación radiográfica, Gluer, et al., J. Bone Min. Res., vol. 9, pp. 671-677 (1994). Otros métodos de identificación de pacientes en riesgo de fractura ósea incluyen determinación de factores relacionados con la edad, tales como conocimiento, así como presentación
25 previa de fracturas relacionadas con osteoporosis. Porter, et

al., BMJ, vol. 301, pp. 638-641 (1990); Hui, et al., J. Clin. Invest., vol. 81, pp. 1804-1809 (1988). Las publicaciones anteriores se incorporan en la presente como referencia en este documento.

5 Los regímenes de dosificación particular estarán determinados por las indicaciones clínicas que se establezcan así como por diversas variables del paciente (por ejemplo peso, edad, sexo) y presentación clínica (por ejemplo extensión del daño, sitio del daño, etc.).

10 Las composiciones osteogénicas inyectables de la presente invención se pueden administrar de cualquier manera de inyección clínicamente aceptable. Muchas jeringas disponibles comercialmente pueden ser adecuadas para uso en la presente invención y para la administración de las
15 composiciones de la presente invención. Tales jeringas incluyen, sin limitación, la jeringa Calasept^{MR} (JS Dental Manufacturing, Ridgefield CT); la jeringa de aspiración Henke-Jct^{MR} y las jeringas/agujas Hypo^{MR} dental (Smith & Nephew MPL, Franklin Park, IL); las agujas intraóseas para
20 MPL, Inc., Chicago IL; y las jeringas Luer-Lok^{MR} (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se considera apropiada para uso cualquier jeringa capaz de retener y suministrar un pasta o una barra inyectable y/o una habilitación de extrusión con un obdurador.

25 En una modalidad de la invención, las composiciones

102

en forma de barra sólidas se suministran por vía intraósea utilizando una aguja hipodérmica del tamaño y tipo apropiados ya sea por vía percutánea o se sustituyen quirúrgicamente en la posición anatómica seleccionada. La colocación percutánea
5 de la aguja hipodérmica se puede llevar a cabo utilizando palpación manual o marcas establecidas anatómicas conocidas, con o sin el uso de fluoroscopia para visualizar la colocación. La fluoroscopia también se puede utilizar junto con la implantación quirúrgica antes de, y/o de manera
10 concurrente con la colocación de la aguja hipodérmica.

En una modalidad preferida, primero se inserta percutáneamente dentro del lugar anatómico deseado un alambre de guía (comúnmente denominado como un "alambre K") que sirva como una guía para la aguja hipodérmica. La aguja hipodérmica
15 se inserta sobre el alambre de guía, el cual posteriormente se retira dejando únicamente en el lugar la aguja hipodérmica. La composición en forma de barra sólida después se inserta dentro del extremo de cubo de la aguja hipodérmica. Después de cargar la composición, se inserta
20 dentro de la aguja un segundo alambre de guía, el cual se utiliza para hacer avanzar la composición sólida hacia la punta de la aguja. Después la aguja se retira dejando el alambre de guía para anclar la composición dentro del hueso en el lugar deseado. Finalmente se retira el alambre de guía
25 dejando en el lugar la composición sólida. En otra modalidad,

la composición en forma de barra sólida de la invención se
sustituye dentro del barril de la aguja. Después de
colocación dentro del sitio anatómico deseado, se hace
avanzar el émbolo de la jeringa al interior del barril de la
5 aguja conforme se retira el dispositivo, dejando la
composición en forma de barra sólida en el lugar deseado.

Las composiciones de la presente invención permiten
que se suministren cantidades terapéuticamente eficaces de la
proteína osteogénica en un sitio de daño en donde se desea la
10 formación de cartílago y/o hueso. Las formulaciones se pueden
utilizar como un sustituto para injerto óseo autólogo en
fracturas frescas y sin unión, fusiones espinales y
reparación de defectos óseos en el campo ortopédico, en
reconstrucciones craneo/maxilofaciales, en osteomielitis para
15 regeneración de hueso y en el campo dental para aumento del
puente alveolar y defectos periodontales y extracción de
receptáculos de los dientes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la
presente invención y no son limitantes de manera alguna. Se
20 contemplan modificaciones y variaciones así como mejoras
menores las cuales se considera que están dentro del alcance
de la presente invención.

EJEMPLOS

25 Todos los materiales utilizados en estos ejemplos

son de grado farmacéutico. El material de fosfato de calcio es el material sustituto de hueso disponible comercialmente (a continuación "V-BSM") vendido bajo el nombre comercial CEREDEX^{MR} por Etex Corporation, 38 Sydney Street, Cambridge, MA 02139 y descrito con detalle en las patentes de E.U.A. Nos. 5,683,461, 6,117,456 y 6,214,368 y PCT WO 98/16209. La proteína osteogénica utilizada como un agente activo es proteína-2 morfogenética ósea humana recombinante (rhBMP-2, por sus siglas en inglés). Es bien conocida la producción y caracterización de rhBMP-2. Wang, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. E.U.A., vol. 87, pp. 2220-2224 (1990).

Ejemplo 1 - Formulación

Se preparan varias barras sólidas inyectables (A-E) de V-BSM, rhBMP-2 y una de carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona (PVP) y sulfato de dextrano. Los polvos secos de cada componente se combinan en un bulbo de mezclado estéril y se reconstituyen hasta una masilla rígida mediante la adición de amortiguador acuoso basado en glicina que tiene un pH de aproximadamente 4.5 y que comprende 5 mmoles de ácido L-glutámico, glicina 2.5%, sacarosa 0.5%, 5 mmoles de NaCl y polysorbate 80 0.01% en una proporción especificada de líquido (ml) respecto a polvo (g) (L/P) y se amasa durante 1 minuto para formar una pasta. Las cantidades de cada ingrediente así como las proporciones L/P particulares

utilizadas son como se establecen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1.

5

BARRA	∇-BSM (% EN PESO)	CMC (% EN PESO)	RHBMP-2 (% EN PESO)	PROPORCIÓN L/P
A	68	17	15	1.0
B	56	29	15	1.2
C	45	40	15	1.5
		PVP (% EN PESO)		
D	45	40	15	0.6
		SULFATO DE DEXTRANO (% EN PESO)		
E	45	40	15	0.6

10

15

Cada pasta se carga en una jeringa y se extruye para formar barras cilíndricas que tienen un diámetro de aproximadamente 1 mm y una longitud de aproximadamente 5 cm. Estas barras de 5 cm después se cortan a las longitudes deseadas para las pruebas siguientes.

20

Después del moldeado, las barras se endurecen en una masa sólida bajo condiciones simuladas *in vivo*, es decir, en una incubadora a 37°C, durante la noche. El procedimiento de endurecimiento se puede retrasar durante varias horas al almacenar las barras a una temperatura más fría, es decir, de

25

aproximadamente 4°C.

La dosis teórica de rhBMP-2 de las barras A-E es de 150 µg de rhBMP-2 por miligramo de barra. Todas las barras presentan una apariencia uniforme, densa, cohesiva y no quebradiza y son inyectables a través de una aguja de calibre 16.

Ejemplo 2 - Caracterización in vitro

Se observa una relación entre el contenido aditivo y la formación de partículas. Ante la inmersión en el amortiguador acuoso basado en glicina descrito en el Ejemplo 1 durante 14 días, las barras que contienen un mayor porcentaje de aditivo (40% de CMC, 40% de PVP ó 40% de sulfato de dextrano, es decir, las barras C-E, respectivamente), se dispersan en partículas más pequeñas mucho más rápido, es decir, dentro de 1 día en comparación con las que contienen una cantidad media (29% de CMC, es decir, la barra B) y baja (17% de CMC, es decir, la barra A) de aditivo. Las barras que contienen bajos contenidos de aditivos (17% de CMC, es decir, la barra A) mantienen su estructura similar a barra por un período mucho más prolongado, es decir, del orden de días a semanas, en comparación con sus contrapartes con una concentración más alta de CMC.

Además, la cinética de liberación in vitro de

110

rhBMP-2 a partir de las barras de V-BSM que contienen ya sea 17% (barra A), 29% (barra B) o 40% (barra C) de CMC se realizan utilizando ^{125}I -rhBMP-2 como un trazador. Similar a las observaciones generales, las barras que contienen un mayor porcentaje de CMC liberan rhBMP-2 más rápido que aquellas con un porcentaje menor de CMC, como se muestra en la figura 1.

Ejemplo 3 - Biocompatibilidad en rata y estudio de eficacia

10 Las composiciones basadas en fosfato de calcio en forma de barra inyectables (preparadas como se describe en el Ejemplo 1) se evaluaron para determinar la biocompatibilidad y eficacia tanto de manera intraósea como ectópica, en un modelo en rata.

15 Se generaron quirúrgicamente defectos en el núcleo intraóseo en los fémures distales de seis ratas CD macho. Las ratas se dividen en dos grupos (A y B) de tres. Una extremidad de cada rata recibió una barra de prueba de segmento de 2 mm (fosfato de calcio/rhBMP-2/excipiente),
20 mientras que la extremidad contraria recibe una barra de control de segmento de 2 mm (fosfato de calcio/excipiente). Las ratas del grupo A recibieron la barra A (68/17/15 (p/p) % de ACP/CMC/rhBMP-2) del Ejemplo 1 como la barra de prueba, mientras que las ratas del grupo B recibieron la barra B
25 (56/29/15 (p/p) % ACP/CMC/rhBMP-2) del Ejemplo 1, como la

44

barra de prueba. Además, se implantó de manera subcutánea una barra de 10 mm, lateral a la línea media de la región del tórax ventral, con un lado que recibe una barra de prueba y el otro lado que recibe una barra control. Aquí, nuevamente, las ratas del grupo A recibieron la barra A (68/17/15 (p/p) & ACP/CMC/rhBMP-2) del Ejemplo 1 como la barra de prueba, mientras que las ratas del grupo B recibieron la barra B (56/29/15 (p/p) & ACP/CMC/rhBMP-2) del Ejemplo 1, como la barra de prueba.

Se mata a los animales a las 2 semanas después de las determinaciones de los resultados que consisten de radiografías faxitrón e histomorfometría. Las radiografías y la histología de los explantes de fémur distales de 2 semanas indican formación de callo óseo aumentado en general en el lado tratado con rhBMP-2 en comparación con el placebo. En particular, las barras (B) que contienen una concentración mayor de CMC formaron callos óseos medios a grandes en comparación con las barras (A) que contienen menor cantidad de CMC, las cuales formaron callos con un tamaño de pequeño a medio. Las radiografías y la histología de los implantes subcutáneos también indicaron formación ósea en el lado tratado con rhBMP-2, en comparación con el placebo. En particular, las barras (B) que contienen una mayor cantidad de CMC formaron una respuesta ósea ectópica más robusta en comparación con las barras (A) que contienen una menor

cantidad de CMC. Se observa buena biocompatibilidad en todos los grupos sin respuesta inflamatoria para los implantes.

Ejemplo 4 - Estudio de biodistribución local intraósea en conejo

5 Se inyectaron las barras A-D del Ejemplo 1 por vía percutánea en los espacios intraóseos del fémur distal de conejos (n = 4 sitios por grupo) utilizando un catéter calibre 14 con una aguja calibre 16. En particular, se utilizaron barras A-D
10 de 10 mm que contienen aproximadamente μCi de ^{125}I -rhBMP-2. La cantidad de radioactividad en las barras sintéticas se mide antes de la inyección utilizando un calibrador de dosis Capintec. Se vigila la retención de rhBMP-2 local durante 4 semanas
15 utilizando centelleografía γ . Los datos de distribución in vivo local sugieren una liberación sostenida de rhBMP-2 desde las barras y un porcentaje mayor de las barras que contienen aditivo las cuales mostraron una liberación in vivo más rápida en comparación con aquellas barras con un
20 porcentaje menor de aditivo, como se muestra en la figura 2.

Ejemplo 5 - Formulación

Las pastas endurecibles que contienen ya sea 1 mg de rhBMP-2 por ml de pasta o 4.5 mg de rhBMP-2
25 por ml de pasta se formulan al agregar 2 ml de las

soluciones concentradas apropiadamente de rhBMP-2 en el amortiguador acuoso basado en glicina del Ejemplo 1 a 2.5 g de V-BSM. Las mezclas se amasan en bulbos estériles durante 1 minuto para formar una pasta
5 endurecible.

Ejemplo 6 - Inyección intraósea de pasta en macacos cynomolgus

Una cantidad de 1 mg por ml y 4.5 mg por ml
10 de pastas endurecidas del Ejemplo 5 se extraen de los bulbos estériles utilizando una jeringa de 3 ml a la que se le coloca una aguja calibre 18 y después se inyecta bajo control fluoroscópico en diversos sitios intraóseos de macacos. Los sitios incluyen el
15 fémur distal, fémur proximal, radiodistal, tibia proximal. Después de 1 mes, se observa una cantidad significativa de hueso nuevo en los sitios locales en donde se inyecta rhBMP-2.

Aunque la invención se ha descrito en términos
20 de las modalidades preferidas y ejemplos específicos, aquellos expertos en la técnica reconocerán, mediante experimentación sistemática, que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. De esta manera, se
25 debe entender que la invención no está limitada por la

47

descripción detallada precedente sino que está definida por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, caracterizada porque comprende una proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde la composición está en forma de una barra sólida.

10 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas (BMP).

15 3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12, BMP-13 y MP52.

 4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-2.

20 5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-12.

25 6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-13.

113

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-52.

8. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

9. La composición de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición.

10. La composición de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

20 12. La composición de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimidronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato,
25 tiludronato, YH 529, zoledronato y sales farmacéuticamente

113

aceptables, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el material de fosfato
5 de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

10 14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

15 15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

20 16. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

25 17. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99% en peso de la

composición.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía
5 desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la composición.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales
10 farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el aditivo se
15 selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxi-etileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los
20 mismos.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

22. La composición de conformidad con la

reivindicación 21, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición.

23. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y
10 combinaciones de los mismos.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la barra es cilíndrica y el diámetro de la barra cilíndrica está entre aproximadamente 0.1 mm y 3.0 mm.

15 25. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la longitud de la barra está entre aproximadamente 1.0 mm y 5.0 cm.

26. Una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, caracterizada porque comprende una
20 proteína osteogénica y un material de fosfato de calcio, en donde la composición está en forma de una pasta endurecible.

27. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros
25 de la familia de proteína morfogenética ósea (BMP).

28. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12, BMP-13 y MP52.

5 29. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-2.

 30. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína
10 osteogénica es BMP-12.

 31. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica es BMP-13.

 32. La composición de conformidad con la
15 reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica es MP-52.

 33. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde
20 aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% en peso de la composición.

 34. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la proteína osteogénica está presente en una cantidad que varía desde
25 aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la

120

composición.

35. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque comprende además un
5 inhibidor de resorción ósea.

36. La composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

37. La composición de conformidad con la
10 reivindicación 36, caracterizada porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimadronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y sales farmacéuticamente
15 aceptables, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos.

38. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo,
20 fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

39. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el material de
25 fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico

escasamente cristalino.

40. La composición de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de
5 calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

41. La composición de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

10 42. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70% en peso de la composición.

15 43. La composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque el material de fosfato de calcio está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 55% en peso de la composición.

20 44. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque comprende además un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros
25 naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

45. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

46. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición.

47. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición.

48. La composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

49. Un método para preparar una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas,

caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) mezclar una forma seca de una proteína osteogénica con una forma seca de un material de fosfato de calcio para producir una mezcla seca;

5 (b) reconstituir la mezcla seca al agregar un amortiguador acuoso para formar una pasta;

(c) moldear la pasta para formar una composición en forma de barra; y

(d) secar la composición en forma de barra de la
10 etapa (c) para formar una composición en forma de barra para administración inyectable de proteínas osteogénicas.

50. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros
15 de la familia de proteína morfogenética ósea.

51. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12, BMP-13 y MP52.

20 52. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-2.

53. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-12.

54. El método de conformidad con la reivindicación
25 49, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-13.

55. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proteína osteogénica es MP-52.

56. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque una cantidad de la proteína
5 osteogénica que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición se mezcla con el portador de fosfato de calcio.

57. El método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque una cantidad de la proteína
10 osteogénica que varía desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición se mezcla con el portador de fosfato de calcio.

58. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la composición comprende además un
15 inhibidor de resorción ósea y en donde una forma seca del inhibidor de resorción ósea se mezcla en la mezcla seca.

59. El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

20 60. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste de alendronato, cimidronato, clodronato, EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato
25 y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres,

ácidos y mezclas de los mismos.

61. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que
5 consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

62. El método de conformidad con la reivindicación
10 49, caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

63. El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio
15 respecto a fosfato menor de 1:1.5.

64. El método de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

20 65. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99% en peso de la composición se mezcla con la proteína osteogénica.

25 66. El método de conformidad con la reivindicación

65, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% en peso de la composición se mezcla con la proteína osteogénica.

5 67. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la composición comprende además un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros
10 naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos y en donde una forma seca del aditivo se mezcla en la mezcla seca.

 68. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa,
15 hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

20 69. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición se mezcla en la mezcla seca.

 70. El método de conformidad con la reivindicación
25 69, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía

desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la composición se mezcla en la mezcla seca.

71. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la composición comprende además un
5 inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

10 72. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el amortiguador acuoso se selecciona del grupo que consiste de solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los mismos.

15 73. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la proporción de amortiguador acuoso respecto a mezcla seca varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

20 74. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el moldeado se lleva a cabo utilizando un método que se selecciona del grupo que consiste de moldeado, extrusión, prensado, perforación y combinaciones de los mismos.

25 75. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque comprende además una etapa de cortar

la composición en forma de barra antes o después de la etapa (d).

76. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la composición en forma de barra es cilíndrica y el diámetro de la composición en forma de barra cilíndrica está entre aproximadamente 0.1 mm y 3.0 mm.

77. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la longitud de la composición en forma de barra está entre aproximadamente 1.0 mm y 5.0 cm.

78. Un método para preparar una composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, caracterizado porque comprende mezclar una forma seca del material de fosfato de calcio con un amortiguador acuoso que contiene una proteína osteogénica para formar una pasta.

79. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas.

80. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proteína osteogénica se selecciona del grupo que consiste de BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-10, BMP-12, BMP-13 y MP52.

81. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-2.

82. El método de conformidad con la reivindicación

78, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-12.

83. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proteína osteogénica es BMP-13.

84. El método de conformidad con la reivindicación 5 78, caracterizado porque la proteína osteogénica es MP-52.

85. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proteína osteogénica está presente en la pasta en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% en peso de la 10 pasta.

86. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque la proteína osteogénica está presente en la pasta en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.03% hasta aproximadamente 1% en peso de la 15 pasta.

87. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de resorción ósea y en donde una forma seca del inhibidor de resorción ósea se mezcla en la pasta.

20 88. El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque el inhibidor de resorción ósea es un bisfosfonato.

89. El método de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque el bisfosfonato se selecciona del 25 grupo que consiste de alendronato, cimidronato, clodronato,

EB 1053, etidronatos, ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, YH 529, zoledronato y las formas farmacéuticamente aceptables de sales, ésteres, ácidos y mezclas de los mismos.

5 90. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende un material que se selecciona del grupo que consiste de fosfato de calcio apatítico amorfo, fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino, hidroxiapatita, 10 fosfato tricálcico, fluoroapatita y combinaciones de los mismos.

 91. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque el material de fosfato de calcio comprende fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino.

15 92. El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato menor de 1:1.5.

 93. El método de conformidad con la reivindicación 20 92, caracterizado porque el fosfato de calcio apatítico escasamente cristalino tiene una proporción de calcio respecto a fosfato de aproximadamente 1:1.4.

 94. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato 25 de calcio que varía desde aproximadamente 30% hasta

aproximadamente 70% en peso de la composición se mezcla con el amortiguador acuoso.

95. El método de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado porque una cantidad del material de fosfato de calcio que varía desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 55% en peso de la composición se mezcla con el amortiguador acuoso.

96. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la composición comprende además un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables, polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos y en donde una forma seca del aditivo se mezcla en la pasta.

97. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque el aditivo se selecciona del grupo que consiste de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polilactida, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polioxietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, sulfato de dextrano y combinaciones de los mismos.

98. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 90% en peso de

la composición se mezcla en la pasta.

99. El método de conformidad con la reivindicación 98, caracterizado porque una cantidad del aditivo que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20% en peso
5 de la composición se mezcla en la pasta.

100. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la composición comprende además un inhibidor de resorción ósea y un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de sales farmacéuticamente aceptables,
10 polisacáridos, péptidos, proteínas, aminoácidos, polímeros sintéticos, polímeros naturales, tensioactivos y combinaciones de los mismos.

101. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque el amortiguador acuoso se selecciona
15 del grupo que consiste de solución salina amortiguada con fosfato, solución salina, amortiguadores basados en glicina y combinaciones de los mismos.

102. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la proporción de amortiguador acuoso
20 respecto a material de fosfato de calcio varía desde aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

103. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la
25 composición para administración inyectable de proteínas

osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 1.

104. El método de conformidad con la reivindicación 103, caracterizado porque el defecto óseo es un hueso osteoporótico.

5 105. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) administrar en sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración
10 inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 1; y

(b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

106. El método de conformidad con la reivindicación
15 105, caracterizado porque la etapa (a) se realiza antes de la etapa (b).

107. El método de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado porque la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

20 108. El método de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado porque la etapa (a) y la etapa (b) se realizan simultáneamente.

109. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende administrar
25 en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la

composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 26.

110. Un método para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, caracterizado porque comprende las etapas
5 de:

(a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas, de conformidad con la reivindicación 26; y

10 (b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

111. El método de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque la etapa (a) se realiza antes que la etapa (b).

15 112. El método de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

20 113. El método de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque la etapa (a) y la etapa (b) se realizan simultáneamente.

114. El uso de una cantidad eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, en donde el uso comprende administrar
25 al sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la

132

composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 1.

115. El uso de una cantidad eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 1, para la
5 preparación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, en donde el uso comprende las etapas de:

(a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración
10 inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 1; y

(b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

116. El uso de conformidad con la reivindicación
15 115, en donde la etapa (a) se realiza antes de la etapa (b).

117. El uso de conformidad con la reivindicación 115, en donde la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

118. El uso de conformidad con la reivindicación 115, en donde la etapa (a) y la etapa (b) se realizan
20 simultáneamente.

119. El uso de una cantidad eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 26, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero que tiene un defecto óseo, en donde el uso comprende
25 administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz

de la composición para administración inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 26.

120. El uso de una cantidad eficaz de una composición de conformidad con la reivindicación 26 para la
5 preparación de un medicamento para tratar a un mamífero que tiene un defecto óseo, en donde el uso comprende las etapas de:

(a) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de la composición para administración
10 inyectable de proteínas osteogénicas de conformidad con la reivindicación 26; y

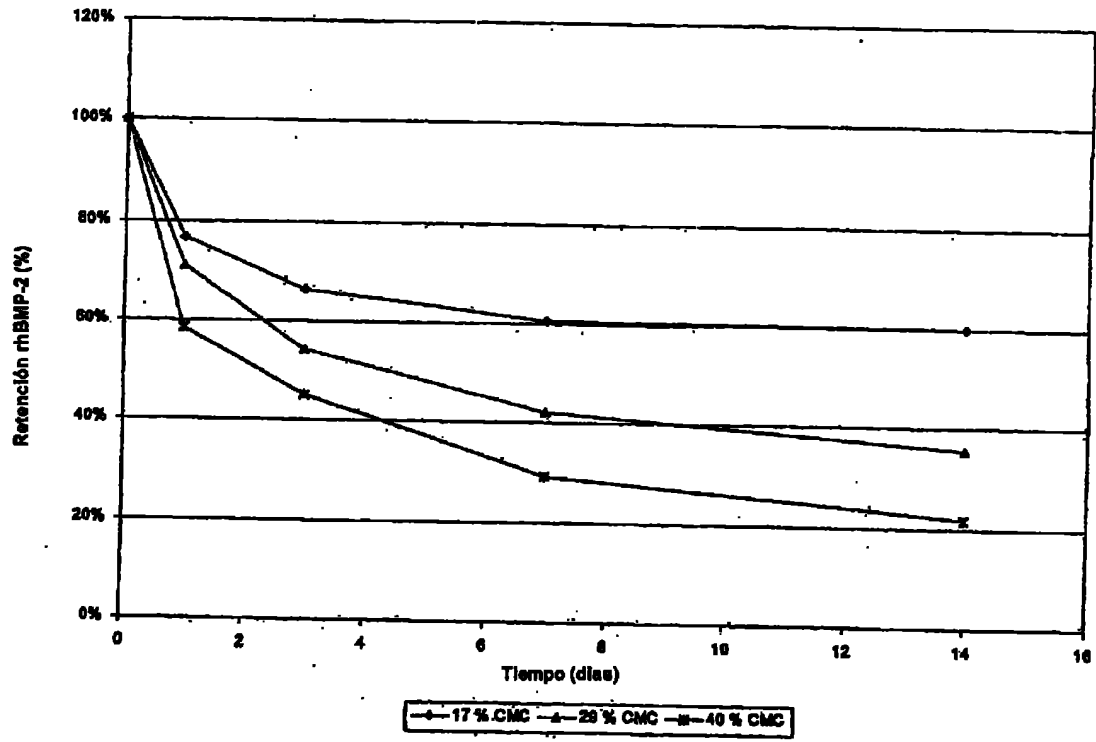
(b) administrar en el sitio del defecto óseo una cantidad eficaz de un inhibidor de resorción ósea.

121. El uso de conformidad con la reivindicación
15 120, en donde la etapa (a) se realiza antes de la etapa (b).

122. El uso de conformidad con la reivindicación 120, en donde la etapa (b) se realiza antes de la etapa (a).

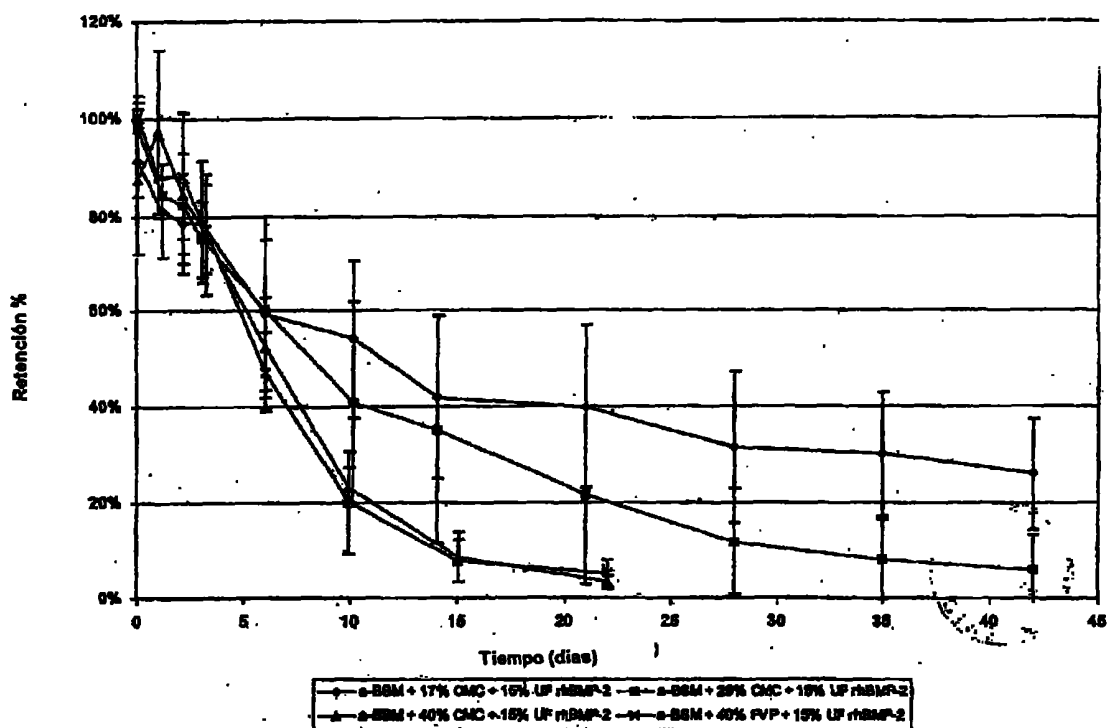
123. El uso de conformidad con la reivindicación 120, en donde la etapa (a) y la etapa (b) se realizan
20 simultáneamente.

FIGURA 1



135

FI URA 2



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06031132 00000000 Folios: 139
Fecha (GND): 2006-03-29 16:45:48
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: ENEO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



140
139

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 68
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 138
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha marzo 29 de 2006.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia