

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 07 80231
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio
Folios 07

060011

Patente de Invención ☐

Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☐

Cap. I ☐

Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/050070

Fecha de Presentación Internacional 06/Enero/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 53 a 116	06/Agosto/2007
Reivindicaciones:	Folios 117 a 122	06/Agosto/2007
	Folios 138 a 143	06/Agosto/2007
Dibujos:	Folios 124	06/Agosto/2007
Prioridad:	US 60/641830	06/Enero/2005
	US 60/642848	10/Enero/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Tratamiento local de defectos óseos con matriz de liberación de BMP o PTH"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método de tratamiento local de defectos óseos que consiste en administrar una formulación cuya composición consta de una material para formar una matriz para crecimiento celular donde se une un péptido fusión con dos dominios, un dominio que exhibe propiedades de formación ósea y otro dominio que es para reticulación; y adicionalmente la formulación consta de un agente de contraste para su visualización.

Expediente 07 80 231 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación que contiene un péptido fusión de la hormona paratiroide (PTH) o proteínas fusión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que contienen un dominio de reticulación para enlazarse covalentemente a una matriz creada por la misma formulación bajo condiciones fisiológicas y que para la formación de la matriz se emplea fibrinógeno, trombina y una fuente de calcio. Adicionalmente el agente de contraste es yohexol

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K38/18 // A61K38/29 // A61L24/00 // A61P19/00 // A61P19/10

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 1 -17, que se refieren a una formulación que contiene un péptido fusión de la hormona paratiroide (PTH) o proteínas fusión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que contienen un dominio de reticulación para enlazarse covalentemente a una matriz por el simple hecho de atribuírsele un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial, de acuerdo con el Art 21, según se encuentra divulgado en el estado de la técnica por parte de los documentos D1 y D3.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 18 y 23 no son concisas porque presentan una excesiva complejidad cuando mencionan moléculas precursoras con una cantidad de grupos nucleofílicos y electrofílicos m ó n, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

La reivindicación 29 no es clara pues hace referencia a la reivindicación 30 no existiendo dependencia alguna.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Enero 07 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2003/0187232	Growth factor modified protein matrices for tissue engineering	02/Octubre/2003
D2	WO 2004/071543	Injectable bone-replacement mixture	26/Agosto/2004
D3	WO 03/052091	Growth factor modified protein matrices for tissue engineering	26/Junio/2003
D4	Pain Physician.2004, 7. pp 459 -463	Use of Radiopaque Contrast Agents for the Interventional Pain Physician	Octubre/2004

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20031002&CC=US&NR=2003187232A1&KC=A1 divulga (página 4, párrafo 42) dentro de los factores bioactivos preferidos a proteína BMP2, BMP7, e indica que para formar hueso matrices de fibrinas (página 4 párrafo 44) usan en fusión con TG el factor

bioactivo PTH1-34 o PTH 1-25; adicionalmente divulga (página 4 , párrafo 45) el segundo dominio de la proteína fusión que consta de un sustrato de factor XIIIa. También divulga (página 5, párrafo 54) una composición de una matriz que es formada por coagulación de fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio y proteínas fusión que son incorporadas a la matriz durante la coagulación. En la Página 8, párrafos 89 y 90, D1 da a conocer un kit con una formulación para hacer una matriz donde indica que la fibrina o la trombina se almacenan por separado; adicionalmente menciona (ejemplo 5, página 15, párrafos 177 y 178 el BMP2 con dos dominios de unión que favorece la formación de hueso. Se revela también (Ejemplo 7, página 15 párrafo 185, página 16 párrafo 186, tabla 4 página 16) como se recupera hueso en rata con la proteína fusión TG-p1-PTH₁₋₃₄; y adicionalmente revela (página 17, tablas 5 y 6) la recuperación de hueso en oveja con proteína fusión con y sin sitio de remoción con enzima externa, TG-p1-PTH₁₋₃₄ y TGPTH₁₋₃₄ respectivamente. En el ejemplo 8, página 18, tabla 7, ejemplo 8 se aprecia como se recupera hueso en oveja con el uso de TG-pl-BMP2 unida a una matriz de fibrina.

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040826&CC=WO&NR=2004071543A1&KC=A1 divulga (página 6, renglones 7 -16) el uso de sustancias osteoinductivas entre ellas PTH y BMP 2 o BMP7 y además divulga (página 3 renglones 21 -26) sustancias que contienen yodo y que sirven como agente de contraste en radiología.

D3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030626&CC=WO&NR=03052091A1&KC=A1 divulga (página 1, renglones 19-25) el fragmento funcional de la hormona paratiroidea PTH₁₋₃₄; adicionalmente divulga (página 28, renglones 7-14) un kit para hacer una matriz donde indica que el fibrinógeno o la trombina se almacenan por separado, y menciona una formulación para hacer una matriz (página 27 renglones 30 – 33, página 28 1- 7). Adicionalmente divulga (página 37, renglones 13 -17) que la matriz se forma por una reacción de adición tipo Michael con PEG funcionalizado. También divulga (página 28 renglones 19-32) la formación de la matriz con reacciones de condensación. D3 también menciona (ejemplo 5 página 41) una matriz con el péptido fusión PTH₁₋₃₄ usada para la recuperación de hueso en oveja, y se observa el efecto de la adición de una cisteína la péptido fusión (página 42, tabla 6).

D4 <http://www.painphysicianjournal.com/2004/october/2004;7:459-463.pdf> divulga (Página 460, figura 1) yohexol como agente de contraste.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La **reivindicación 18** consiste en una formulación que comprende:

- i) Una composición capaz de formar una matriz bajo condiciones fisiológicas seleccionadas del grupo que consiste en una composición que comprende fibrinógeno, trombina y una fuente de calcio;
- ii) Un PTH, un BMP o un péptido de fusión que comprende al menos dos dominios en donde el primer dominio comprende un PTH o BMP y el segundo dominio comprende un dominio de sustrato reticulable; y
- iii) Un agente de contraste

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Formulación	Formulación	Formulación
Composición capaz de formar una matriz bajo condiciones fisiológicas	Composición capaz de formar una matriz bajo condiciones fisiológicas	Mezcla inyectable como sustituto de hueso in situ
PTH, o un BMP o un péptido de fusión	TGPTH ₁₋₃₄ y TG-pl-BMP2	PTH, BMP2, BMP4 o BMP7
Un agente de contraste	No se menciona	Agente de contraste de rayos X

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque:

divulga en el caso de D1 un kit y una formulación (Página 8, párrafos 89 y 90) capaz de formar una matriz que contiene fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio, un factor bioactivo con dos dominios como lo es TGPTH₁₋₃₄ (página 15, ejemplo 7 , párrafo 185) y como lo es TG-pl-BMP2 (página 18, ejemplo 8 , tabla 7), donde uno de los compuestos para formar la matriz se encuentra en un envase separado (Página 8, párrafos 89, renglones 10 y 11).

y en el caso de D2 divulga agentes de contraste de rayos X (página 5, párrafo 2B) que al final son combinados con sustancias osteoinductivas entre ellas PTH y BMP 2 o BMP7 (página 6, párrafo 2) y entre los agentes de contraste basados en yodo se encuentran iopramida, iomeprol (página 3, párrafo 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 18 y las características de D1 consiste en la presencia del agente de contraste.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 18 y las características de D2 consiste en la formulación, la matriz y los péptidos de fusión.

El efecto que logra el incluir el agente de contraste es el de ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D1 para poder ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz".

Sin embargo, la utilización de sustancias que contienen yodo como agente de contraste de rayos X y que permiten ver la distribución del material en el área donde y cuando se aplican ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un mezcla inyectable para sustitución de hueso (página 3, párrafo 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un agente de contraste de D2 o cualquiera que sirva de agente de contraste como en el caso de yohexol en la formulación de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 18 de la solicitud. Por lo cual se considera obvio.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 19 - 22 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

La reivindicaciones 18 - 22 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La **reivindicación 23** consiste en una matriz complementada que comprende una matriz de material natural o sintético, un factor bioactivo seleccionado del grupo que consiste de un PTH y un BMP y un agente de contraste, en donde el material de matriz se selecciona del grupo que consiste de un material de matriz que comprende fibrina; y/o un material de matriz formado por una reacción de adición tipo Michael.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D3
Matriz de material natural o sintético	Matriz de PMMA	Matriz de fibrina
Contiene un factor bioactivo	Contiene un factor bioactivo	Contiene un factor

seleccionado del grupo que consiste PTH y BMP	como PTH, BMP2, BMP4 o BMP7	bioactivo como TGPTH ₁₋₃₄ o TGBMP con dos dominios
Agente de contraste	Agente de contraste	Sin agente de contraste
Matriz de fibrina	Matriz de PMMA	Matriz de fibrina
La matriz se forma por reacción de adición tipo Michael	-----	La matriz se forma por reacción de adición tipo Michael, incluye PEG funcionalizado

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 23 porque:

en el caso de D2 divulga agentes de contraste de rayos X (página 5, párrafo 2B) que al final son combinados con sustancias osteoinductivas entre ellas PTH y BMP 2 o BMP7 (página 6, párrafo 2).

y en el caso de D3 divulga una matriz de fibrina (página 31, renglones 19-13) formada a partir de fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio y factores bioactivos con dos dominios (página 27, renglones 30-33; página 28, renglones 1-14), adicionalmente divulga a PTH₁₋₈₄, PTH₁₋₂₈, PTH₁₋₃₄, PTH₁₋₃₁, PTH₁₋₂₅, (página 25, renglones 1-8), rhBMP2 (página 32, renglón 20), y a PTH como péptido fusión con el segundo dominio un dominio de sustrato transglutaminasa, dominio de sustrato de factor XIIIa (página 20, 27- 32).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 23 y las características de D2 consiste en la formulación, el tipo de matriz y el tipo de reacción con la que se forma la matriz.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 23 y la matriz de D3 es la presencia del agente de contraste.

El efecto que logra el incluir el agente de contraste es el de ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D3 para poder ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz".

Sin embargo, la utilización de sustancias que contienen yodo como agente de contraste de rayos X y que permiten ver la distribución del material en el área donde y cuando se aplican ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un mezcla inyectable para sustitución de hueso (página 3, párrafo 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un agente de contraste de D2 o cualquiera que sirva de agente de contraste en la formulación de D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 23 de la solicitud. Por lo cual se considera obvio.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 24 - 28 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
La reivindicaciones 23 - 28 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La **reivindicación 30** consiste en un kit que contiene fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio, un factor bioactivo seleccionado del grupo que consiste de PTH y un BMP y un agente de contraste.

Características esenciales	D1	D2
Kit	Kit	Formulación
Comprende fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio, un factor bioactivo que consiste de PTH y un BMP	Comprende fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio, un factor bioactivo que consiste de TGPTH ₁₋₃₄ y TG-pl-BMP2	Mezcla inyectable como sustituto de hueso in situ que contiene PTH, BMP2, BMP4 o BMP7
Un agente de contraste	No se menciona	Agente de contraste de rayos X

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 30 porque:

divulga en el caso de D1 un kit y una formulación (Página 8, párrafos 89 y 90) capaz de formar una matriz que contiene fibrinógeno, trombina, una fuente de calcio, un factor bioactivo con dos dominios como lo es TGPTH₁₋₃₄ (página 15, ejemplo 7 , párrafo 185), y como lo es TG-pl-BMP2 (página 18, ejemplo 8 , tabla 7), donde uno de los compuestos para formar la matriz se encuentra en un envase separado (Página 8, párrafos 89, renglones 10 y 11).

y en el caso de D2 divulga agentes de contraste de rayos X (página 5, párrafo 2B) que al final son combinados con sustancias osteoinductivas entre ellas PTH y BMP 2 o BMP7 (página 6, párrafo 2) y entre los agentes de contraste basados en yodo se encuentran iopramida, iomeprol (página 3, párrafo 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 30 y las características de D1 consiste en la presencia del agente de contraste.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 30 y las características de D2 consiste en la formulación, la matriz y los péptidos de fusión.

El efecto que logra el incluir el agente de contraste es el de ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D1 para poder ver la distribución del material en el área del hueso cuando se aplican los precursores de la matriz".

Sin embargo, la utilización de sustancias que contienen yodo como agente de contraste de rayos X y que permiten ver la distribución del material en el área donde y cuando se aplican ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un mezcla inyectable para sustitución de hueso (página 3, párrafo 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un agente de contraste de D2 o cualquiera que sirva de agente de contraste en el kit de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 30 de la solicitud. Por lo cual se considera obvio.

Conclusión:
La reivindicación 30 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2003/0187232	18 – 22, 30	Nivel Inventivo
D2	WO 2004/071543	18 – 28, 30	Nivel Inventivo
D3	WO 03/052091	23 – 28	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para sesenta (60) días y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 ABR. 2012

Elaborado por: Jorge Eduardo Cortázar Gómez
Revisado por: Ana Delia Pinzón García