

Bogotá D.C., 16 de febrero del 2024

Señores

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Carrera 13 No. 27 - 00

Asunto: Respuesta a requerimiento de fondo relacionado en el Oficio No. 15817 de 28 de septiembre de 2023, de la solicitud de patente de invención titulada: **“CONDUCTOS NERVIOSOS PLEGABLES BIFÁSICOS DE COLÁGENO TIPO I CON POROS UNIDIRECCIONALES Y MULTIDIRECCIONALES Y SU MÉTODO DE ELABORACIÓN ”**

Referencia: NC2020/0007445

Solicitante: Universidad Nacional

Respetada Directora:

JUAN MANUEL PINZÓN ROA, mayor de edad y de la ciudad de Zipaquirá (Cundinamarca), identificado tal y como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA, conforme al poder que se adjunta junto el presente recurso, me permito presentar respuesta al requerimiento de fondo, dentro del plazo legal establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 del 2000, en los siguientes términos:

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Según el requerimiento trasladado en el Oficio No. 15817 de 28 de septiembre de 2023 se indica que las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque:

- *“La materia de la reivindicación 1 no es clara porque las expresiones “zona con orientación de poro unidireccional” y “una zona con orientación de poro multidireccional” son imprecisas y no permiten definir inequívocamente el producto de interés. Se le recuerda al solicitante que un producto debe ser caracterizado por sus componentes específicamente definidos y las proporciones de combinación de ellos, de ser necesario, o mediante la disposición de dichos componentes o elementos constituyentes. Se le sugiere al solicitante que, para una definición inequívoca del material de interés, la reivindicación haga referencia explícita a que se trata de un soporte obtenido mediante el método de la reivindicación 3, y en tal sentido se le recomienda reorganizar el capítulo reivindicatorio, reclamando inicialmente el método y luego el producto obtenido por dicho método.”*
- *“ (...) la reivindicación 3 no cumple con el requisito de claridad porque las expresiones “dispersión de colágeno”, “material termoconductor” “menor a” son genéricas e imprecisas y no permiten definir específicamente el alcance de la materia reclamada.”*

En respuesta a las observaciones realizadas, queremos manifestar que:

-Los términos objetados *“zona con orientación de poro unidireccional”* y *“una zona con orientación de poro multidireccional”* resultan claros para una persona versada en la materia, ya que incluso se divulga en el documento D1 citado por el examinador, donde se menciona que la orientación de poro unidireccional hace referencia a haces unidireccionales que se encuentran paralelos a las fibras nerviosas periféricas para brindar soporte a los tubos endoneurales y que la orientación de poro multidireccional hace referencia a fibras orientadas aleatoriamente que confieren resistencia mecánica a la piel.

-En cuanto al termino objetado *“dispersión de colágeno”* este termino es ampliamente conocido y claro. La dispersión del colágeno hace referencia a la disposición de fibras de colágeno dispersas en una fase acuosa. De hecho, el término es usado en otras patentes que describen el método para preparar dispersiones de colágeno (US4097234A). Una dispersión es un sistema fisicoquímico formado por dos o más fases: una continua, habitualmente fluida, y otra dispersa, en forma de partículas generalmente sólidas (Wikipedia) y el colágeno es la proteína de matriz extracelular más abundante en el cuerpo de los animales.

-El termino objetado *“material termoconductor”* es claro para una persona versada en la materia, pues se refiere a la propiedad física de los materiales

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

que mide la capacidad de conducción de calor. En otras palabras, la conductividad térmica es también la capacidad de una sustancia para transferir la energía cinética de sus moléculas a otras adyacentes o a sustancias con las que está en contacto (Wikipedia).

-El termino objetado “*menor a*” es claro pues permite establecer un rango definido por un límite superior. Por otra parte, se debe tener en cuenta que definir un rango no es una opción debido a que la descripción no contempla ninguno.

Por lo tanto, manifestamos que los términos objetados son términos conocidos y claros dentro del campo técnico de la presente invención, por lo que es falso que los mismos impidan establecer claramente el alcance de la protección.

6. Examen de patentabilidad

Nos permitimos aclarar lo siguiente en relación con la sección 6.1. del examen de patentabilidad titulada “Novedad”. Después de leer esta sección entendemos que el título debería ser “Nivel Inventivo” ya que las reivindicaciones 1 y 2 fueron afectadas por este requisito y no por el de novedad. Nuestra respuesta será orientada en este sentido.

Respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 que reclaman el soporte laminar poroso de colágeno tipo I con dos zonas adyacentes:

En esta solicitud de patente se diseña un soporte con dos zonas contiguas elaboradas con dispersiones de colágeno tipo I de diferente concentración y empleando un método de congelamiento unidireccional y un método de congelamiento multidireccional para producir un único soporte. Mientras que en el documento D1 se reportan soportes individuales con orientación unidireccional o multidireccional de sus fibras/poros diseñados para ser aplicados en lesiones de tejido conectivo de diferente naturaleza y el procedimiento para obtenerlo, pero no se describen soportes con estas dos orientaciones de poro en un mismo soporte. Esta solicitud de patente reporta el diseño de un soporte con dos zonas contiguas de colágeno tipo I, unidas por una interfase y que tiene concentración y orientación de poro (microestructura) diferente.

Contrario a lo que dice el examinador, el hecho de que las zonas con microestructura diferente unidireccional y multidireccional se encuentren adyacentes, sí produce un efecto técnico, ya que al ser un soporte único, se puede enrollar de la zona unidireccional a la zona multidireccional para formar un conducto cilíndrico con una matriz interna porosa de canales unidireccionales que externamente está cubierta por la zona con poros multidireccionales del mismo soporte (ver ejemplo 3 de la solicitud). Por su

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

diseño, al plegar el soporte se obtienen conductos cilíndricos no huecos que en su interior poseen una matriz porosa unidireccional que guía el crecimiento axonal de nervios periféricos seccionados y el crecimiento unidireccional de las células gliales (Figura 1 y ejemplo 8 de la solicitud). Al conducto estar cubierto por la zona del soporte con mayor concentración de colágeno y estructura multidireccional, previene la migración de fibroblastos del exterior hacia la zona unidireccional y facilita la reinervación de la parte proximal y distal de los axones lesionados. Además, el diámetro del conducto formado va a depender del número de plegamientos, por eso, *in situ* el conducto se puede ajustar al diámetro de los muñones de un nervio periférico seccionado (Figuras 3 y 4 de la solicitud).

Este soporte único con las dos microestructuras además tiene resistencia mecánica (Ejemplo 6 de la solicitud), la cual, que no sería observada al poner un soporte multidireccional junto a un soporte unidireccional producidos por separado como se reporta en D1.

Con el fin de caracterizar mejor el soporte que se reclama, hemos incluido en la reivindicación 1 que el soporte comprende una interfase entre las zonas i y ii, esto soportado en la descripción (Pág. 4) cuando se dice que “Figura 1. Imagen representativa del análisis con microscopía electrónica de barrido de los soportes laminares bifásicos de colágeno tipo I. Claramente se identifican la zona con poros/canales unidireccionales (A), la interfase (B) y la zona con poros orientados aleatoriamente (C).” Es importante resaltar que D1 no menciona una interfase en los soportes que revela.

El documento D2 se refiere a un soporte de colágeno multicapa dirigido a la regeneración osteocondral, por lo tanto, ningún investigador que busque regenerar tejido nervioso se basará en D2, porque las características microestructurales, mecánicas, fisicoquímicas, celulares y funcionales son diferentes en los dos tejidos. Por ejemplo, está comprobado que el biomaterial ideal para el tejido osteocondral es hidroxiapatita y colágeno tipo II mientras que para nervio periférico el polímero natural biodegradable es colágeno tipo I¹. Por lo tanto, partiendo de la enseñanza de D1, el experto no tiene motivación para investigar el documento D2.

Adicionalmente, existen diferencias entre la invención reclamada en esta solicitud y D2, debido a que en D2 se elabora un soporte multicapa en el que una primera capa sirve de soporte para colocar de abajo para arriba la capa subsiguiente. Lo cual, implica un diseño vertical que es diferente al diseño horizontal (en el plano x,y) que empleamos para la obtención de los soportes bifásicos plegables para regeneración de nervio periférico. Igualmente, para cada capa se utilizan materiales diferentes que estimulan la regeneración osteocondral como colágeno tipo I, colágeno tipo II e hidroxiapatita, mientras que en nuestra solicitud se emplea el mismo biomaterial usando concentraciones diferentes y congelamientos diferentes.

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

Respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 5 que reclama el método para elaborar el soporte de la reivindicación 1:

Contrario a lo dicho por el examinador, en esta solicitud de patente no se modifica la metodología del soporte conocido en D1 con el fin de obtener un soporte alternativo, se establece un nuevo método para producir un soporte con dos zonas contiguas elaboradas con dispersiones de colágeno tipo I de diferente concentración y empleando métodos de congelamiento diferente. En el documento D1 se reportan soportes individuales elaborados con orientación unidireccional o soportes con orientación de poro multidireccional, pero no se describe el procedimiento o técnica para obtener estas dos orientaciones de poro en un mismo soporte. Esta solicitud de patente reporta el método para producir un soporte con dos zonas contiguas de colágeno tipo I, para lo cual, se diseñó el sistema para obtener transitoriamente dos compartimentos separados en un mismo molde, se estandarizó el vertido y el congelamiento de la dispersión de colágeno tipo I unidireccional y posteriormente, en una segunda etapa se realizó el vertido de una nueva dispersión de colágeno con concentración diferente permitiendo que tuviera un contacto directo con la dispersión de colágeno I congelada unidireccionalmente, con el fin de obtener la zona multidireccional unida a la zona unidireccional mediante una interfase. Las dos zonas unidas y congeladas conforman un bloque único que al liofilizarse produce un soporte poroso, laminar y estable mecánicamente (Ejemplo 6 de la solicitud), con dos zonas contiguas con microestructura y concentración diferente en el mismo soporte.

Adicionalmente, respecto a lo que asegura el examinador que “El efecto que logra la diferencia es la obtención de un soporte de dos capas o láminas una con orientación de poro unidireccional y otra con orientación de poro multidireccional” aclaramos que la solicitud de patente también presenta otros efectos técnicos que se logran gracias a las diferencias con D1. Por ejemplo, el método reportado en esta solicitud de patente permite la obtención de un soporte único compuesto por dos zonas con orientación de poro diferente, con integridad mecánica (ver ejemplo experimental 6) que *in vivo* después del implante permanecen unidas (ejemplo experimental 8). El que además, es un soporte único ajustable ya que se puede enrollar de la zona unidireccional a la zona multidireccional para formar un conducto cilíndrico con una matriz interna porosa de canales unidireccionales que externamente está cubierta por la zona con poros multidireccionales del mismo soporte. El diámetro del conducto formado va a depender del número de plegamientos, por eso, *in situ* el conducto se puede ajustar al diámetro de los muñones de un nervio periférico seccionado.

Por otra parte, insistimos en que D2 se refiere a un soporte de colágeno multicapa dirigido a la regeneración osteocondral. Por lo tanto, ningún investigador que busque regenerar tejido nervioso se basará en D2 debido a

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

que las características microestructurales, mecánicas, fisicoquímicas, celulares y funcionales son diferentes en los dos tejidos. Por ejemplo, está comprobado que el biomaterial ideal para el tejido osteocondral es hidroxiapatita y colágeno tipo II mientras que para nervio periférico el polímero natural biodegradable es colágeno tipo I. Por lo tanto, partiendo de la enseñanza de D1, el experto no tiene motivación para investigar el documento D2.

Además, existen diferencias entre la invención reclamada en esta solicitud y D2 porque en D2 se elabora un soporte multicapa en el que una primera capa, elaborada congelando la suspensión de colágeno y liofilizando, sirve de soporte para colocar de abajo para arriba la capa subsiguiente, lo cual, implica un diseño de congelamiento vertical que es diferente al proceso de congelamiento horizontal (en un plano x,y) que empleamos para la obtención de los soportes bifásicos plegables para regeneración de nervio periférico. En D2, las capas se obtienen aplicando el mismo proceso de congelamiento y liofilización cada vez que se quiere colocar una nueva capa y por lo tanto, no se describe un congelamiento unidireccional. Igualmente, para cada capa se utilizan materiales diferentes que estimulan la regeneración osteocondral como colágeno tipo I, colágeno tipo II e hidroxiapatita.

Por último, contrario a D2, los soportes laminares reclamados en esta solicitud tienen dos zonas o fases continuas (unidireccional y multidireccional) - con una interfase entre estas- útiles para regeneración nerviosa; para cuya elaboración, se utilizaron dos métodos de congelamiento diferentes y un solo material. Un primer congelamiento unidireccional con nitrógeno líquido mezcla de CO₂ sólido con isopropanol o cualquier otro sistema líquido subenfriado con el que se alcanzan -78.5 °C, y otro en el que la dispersión de colágeno I más concentrada líquida se congela multidireccionalmente después de haberla dejado penetrar la zona unidireccional previamente congelada, junto con la parte unidireccional. En este último congelamiento todo el sistema se mantiene a -20 °C y luego se hace una única liofilización para obtener el soporte poroso laminar bifásico constituido por una zona de poros unidireccionales seguida por la zona con poros multidireccionales en el mismo plano (Figura 1).

7. Conclusión

En esta respuesta con los argumentos presentados hemos demostrado que los términos usados en las reivindicaciones son claros y las invenciones reclamadas son inventivas. Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya se cumplen todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Agradezco de antemano la atención prestada y la atenta colaboración en las gestiones requeridas.

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

Cordialmente,



JUAN MANUEL PINZÓN ROA

C.C. No. 80.542.436 de Zipaquirá (Cundinamarca)

T.P. No. 112.316 del C.S.J.

Apoderado

Universidad Nacional de Colombia

Anexos:

1. Poder
2. Capítulo reivindicatorio modificado
3. Figura 1

REIVINDICACIONES

1. Un soporte laminar poroso de colágeno tipo I con dos zonas adyacentes CARACTERIZADO PORQUE COMPRENDE
 - i) una zona con orientación de poro unidireccional
 - ii) una zona con orientación de poro multidireccional
 - iii) una interfase entre las zonas i y ii
2. El soporte laminar poroso de colágeno tipo I con dos zonas adyacentes de la reivindicación uno CARACTERIZADO PORQUE COMPRENDE
 - i) una zona con orientación de poro unidireccional: con índice de orientación entre 0.9 y 1.0, porosidad mayor a 80% y tamaño de poro entre 100 y 400 μm .
 - ii) una zona con orientación de poro multidireccional: con índice de orientación entre -1.0 y 1.0, porosidad mayor a 90% y tamaño de poro entre 100 y 500 μm
3. Un método para elaborar un soporte bifásico continuo de colágeno I CARACTERIZADO PORQUE COMPRENDE:

Una fase inicial de congelamiento unidireccional, en la que se identifican las siguientes etapas:

- a. En un molde de material antiadherente que comprende dos secciones separadas con una barrera del mismo material, se sirve una dispersión de colágeno I con una concentración entre 2-7 mg/g en una de las secciones, la cual en uno de sus lados está en contacto con un material termoconductor.
- b. El extremo libre del material termoconductor se pone en contacto con una superficie que proporcione una temperatura menor a -78.5°C ;
- c. El sistema se sella con una tapa y se mantiene en un ambiente cerrado adiabático hasta el congelamiento unidireccional de la dispersión de colágeno I servida en la primera sección del molde antiadherente;
- d. El sistema se retira del ambiente cerrado adiabático y se mantiene a -20°C ;
- e. Se retira la tapa y la barrera.

Una fase final de congelamiento multidireccional, en la que se identifican las siguientes etapas:

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>

- a. En la sección del molde que permanece vacía se sirve una dispersión de colágeno tipo I con una concentración entre 7-10 mg/g, asegurando que entre en contacto directo con el colágeno tipo I congelado unidireccionalmente.
 - b. El molde que contiene la zona congelada unidireccionalmente y la dispersión de colágeno I recién servida, se congela a -20°C para obtener un bloque sólido.
 - c. El bloque sólido con las dos dispersiones congeladas diferencialmente se liofiliza entre 48 y 72 h para obtener la lámina porosa de colágeno tipo I con dos zonas contiguas y adyacentes con concentraciones de colágeno y microestructura diferentes.
4. El procedimiento de la reivindicación uno, CARACTERIZADO PORQUE el colágeno I empleado es de origen bovino, murino, humano u otra fuente animal obtenido por hidratación ácida, empleando o no pepsina o tripsina u otra enzima para su extracción.
 5. El procedimiento de la reivindicación uno, CARACTERIZADO PORQUE la dispersión ácida de colágeno I se obtiene empleando ácidos orgánicos (acético, cítrico, ascórbico, propanoico, fórmico, láctico)

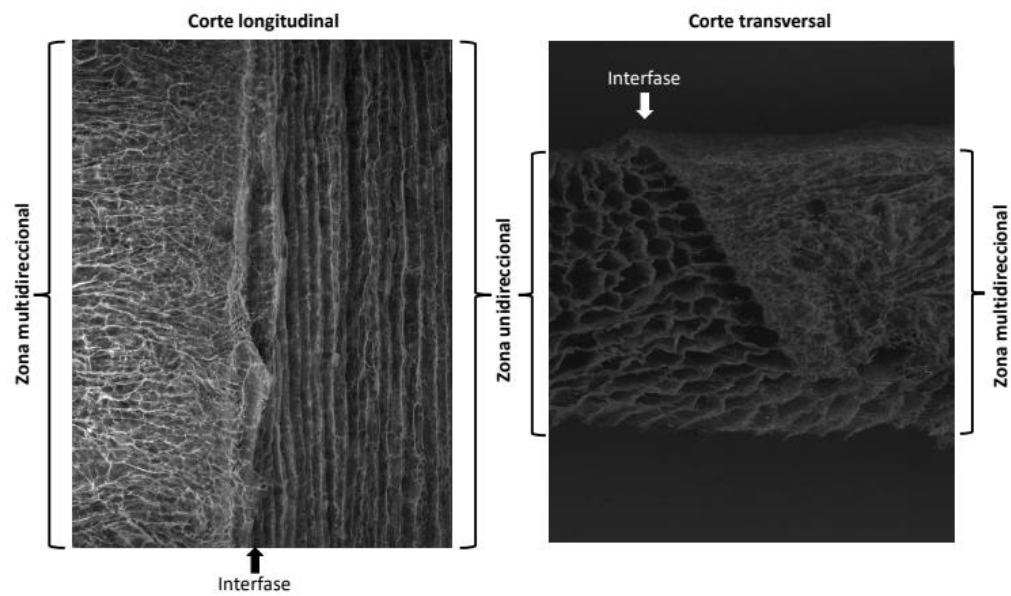


Figura 1.

¹Stocco, E., Barbon, S., Emmi, A., Tiengo, C., Macchi, V., De Caro, R., & Porzionato, A. (2023). Bridging Gaps in Peripheral Nerves: From Current Strategies to Future Perspectives in Conduit Design. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9170. <https://doi.org/10.3390/ijms24119170>