

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2021/0010335
Fase nacional de Solicitud PCT
BIOTECHNOLOGY INSTITUTE, I MAS D, S.L.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ha revisado y modificado.

Se han eliminado las reivindicaciones 5 a 9.

2. Nivel Inventivo

La **actividad inventiva** de la presente invención radica principalmente en el **tratamiento térmico específico** reivindicado, combinado con un tiempo de coagulación acelerado.

En el documento D1 el plasma se calienta a una temperatura mínima de 60°C **que impide la formación de fibrina a partir del fibrinógeno**, y solo se permitirá la transición del estado líquido al gel mediante la desnaturalización de proteínas como la albúmina.

3. Por el contrario, en la presente invención, **el tratamiento térmico específico reivindicado no altera la capacidad de formación de fibrina**. Esto se evidencia por

el hecho de **que el plasma calentado cuando se mezcla con activadores de plaquetas forma el gel de fibrina.**

La problemática de que el tratamiento térmico pueda alterar la capacidad de formación de fibrina también se deriva de otras publicaciones. Por ejemplo, la patente ES2755172T3 reivindica un método para preparar una composición de sangre humana gelificada rica en factores de crecimiento liberados y plaquetas que consiste esencialmente en: a) disponer de una composición sanguínea inicial rica en plaquetas, de origen humano o animal; b) calentar la composición sanguínea a una **temperatura entre 70°C y 85°C** durante al menos 1 minuto; y c) enfriar la composición sanguínea durante al menos 1 minuto, pasando las proteínas comprendidas en la composición sanguínea a un estado gelificado. La citada invención ES2755172T3 divulga la preparación de una formulación de gel de fibrina que es biocompatible y biodegradable. Las realizaciones de la invención revelan los pasos de almacenar 9 ml de sangre de paciente en un tubo sellado que contiene anticoagulante citrato, centrifugar la sangre a temperatura ambiente, obtener un plasma sanguíneo rico en plaquetas y glóbulos blancos y calentar la fracción **al menos a 70°C** durante al menos 1 minuto. Tras el enfriamiento, se obtiene una sustancia semisólida en forma de gel según los ejemplos. El plasma se calienta a una temperatura mínima de 70°C y esto inhabilita la formación de fibrina a partir de fibrinógeno, siendo solo posible una transición de estado líquido a gel por desnaturalización de proteínas como la albúmina.

4. Mientras que en la presente solicitud de patente, el tratamiento térmico no altera la capacidad de formación de fibrina. Esto se evidencia en que el plasma calentado cuando se mezcla con activadores plaquetarios forma gel de fibrina. En resumen, **eleva la temperatura de la composición sanguínea inicial a una temperatura dentro del rango 40°C - 53°C reivindicado es especialmente ventajoso** porque no se altera la capacidad de formación de fibrina en el paso de activación posterior,

permitiendo acelerar la coagulación y proporcionando una formulación con mayor adhesividad tisular.

El método anterior produce una precipitación de sustancias proteicas sin la desnaturalización del fibrinógeno como evidencia la obtención de un coagulo de fibrina después de la activación

(extracto descripción presente invención)

5. Según la breve descripción, la presente invención proporciona una formulación con adhesividad mejorada **como resultado de un tratamiento térmico específico y la formación de un coágulo de fibrina**, siendo una alternativa a los sellantes de fibrina comerciales:

Descripción detallada de la invención

*Con el fin de superar problemas aún existentes en el estado de la técnica relacionados con la adhesividad de los PRP, se propone una formulación alternativa con propiedades biológicas o médicas deseables y con una adhesividad mejorada. Dicha formulación comprende o se deriva de una composición sanguínea inicial que contiene plaquetas. Esta composición es **adhesiva debido al tratamiento térmico y la formación de un coagulo de fibrina**. Se ha comprobado que el sellador preparado según esta invención tiene una adhesividad tisular similar al sellador de fibrina Tisseel® y mejor que la adhesividad de un plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas convencionales*

6. Además, como también se explica en descripción, según el método de la invención, la formulación con **adhesividad tisular aumentada** se produce **rápidamente** y sin la adición de sustancias químicas. Es importante destacar que el método **también** proporciona la **ventaja adicional de acelerar la coagulación** de la composición sanguínea:

... el método produce una aceleración notable en la coagulación de la composición sanguínea y en su fuerza de adhesión. En resumen, como consecuencia del proceso térmico se logran nuevas formulaciones biocompatibles y biodegradables, con dos ventajas principales: un tiempo de coagulación corto y una adhesividad mayor lo que hace que esta formulación se pueda aplicar como un adhesivo o sellador de fibrina

7. En relación con esta ventaja adicional, la FIG. 1 muestra el tiempo de coagulación de diferentes ejemplos de formulaciones según la invención y la FIG. 2 muestra la adhesividad de diferentes ejemplos de formulaciones según la invención. Como puede apreciarse en la Fig. 1, el **método de la invención acelera el tiempo de coagulación** en comparación con las formulaciones convencionales, con tiempos de coagulación inferiores a 4 minutos:

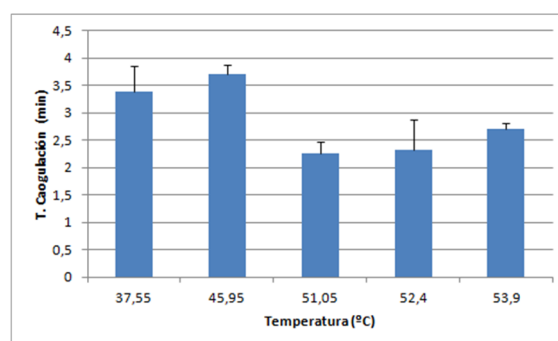


FIG. 1

Se ha medido el tiempo de coagulación (el tiempo en el que tarda la composición sanguínea en cambiar su estado de líquido a gel) debido a la formación de fibrina. La Figura 1 muestra la capacidad del método de la invención de acelerar el tiempo de coagulación. Ha de hacerse notar que el tiempo de coagulación de un PRP convencional, activado de la misma manera que las formulaciones anteriores según la invención (es decir, con sobrenadante de PRP (333µl) y 20 µl de calcio por cada 1ml) ha sido de 4,5 minutos.

(extracto descripción presente solicitud)

8. Con respecto al documento D2, el proceso D2 utiliza una temperatura inferior fuera del rango reivindicado, de modo que este documento tampoco divulga ni sugiere las características diferenciadoras reivindicadas y las ventajas derivadas.
9. En relación a las objeciones de claridad de la reivindicación 1, se quiere hacer constar que el paso de centrifugación y activación de plaquetas constituyen una parte convencional del método, es decir, son técnicas conocidas por el experto en la materia. Los tiempos, fuerzas y opciones de activación se consideran parámetros de carácter opcional. La reivindicación de valores concretos constituiría una limitación que no se considera imprescindible para el efecto técnico explicado y que, por otra parte, resultaría muy desfavorable para el solicitante pues limitaría el alcance de la reivindicación resultante. Por otra parte, queda claro por la descripción detallada que el experto en la materia es capaz de implementar estos pasos del método a partir del conocimiento común:

*La composición sanguínea inicial puede ser, por ejemplo, un plasma sanguíneo rico en plaquetas, es decir, un plasma con una concentración elevada de plaquetas. Dicho plasma se ha **obtenido generalmente mediante la técnica de centrifugar sangre** (para separarla en una fracción de fracción de glóbulos rojos, una fracción de glóbulos blancos y una fracción de plasma rico en plaquetas (PRP)) y separar toda o parte de la fracción de plasma rico en plaquetas (PRP).*

La composición sanguínea inicial puede contener o no leucocitos.

Para la activación de la composición sanguínea inicial se puede utilizar uno o más de: cloruro de calcio, trombina, gluconato sódico, colágeno, sobrenadante (una sustancia líquida que aparece sobre el coágulo cuando se causa la coagulación de un plasma rico en plaquetas (PRP) y su posterior retracción), sobrenadante de un plasma sanguíneo rico en factores de crecimiento, o cualquier otro **agente que actúe activando las plaquetas e induciendo la formación de fibrina** de manera que las plaquetas han liberado de su interior ciertos factores de crecimiento.

(extracto descripción detallada)

En consecuencia, de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos se puede establecer que la materia reclamada en esta solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Método de preparación de una formulación adhesiva a partir de una composición sanguínea inicial, que se caracteriza por que comprende los pasos de:

- a) obtener una composición sanguínea inicial, de origen humano o animal, que es un plasma sanguíneo en plaquetas;
- b) subir la temperatura de la composición sanguínea inicial a una temperatura de 40 a 53°C;
- c) centrifugar la composición sanguínea y
- d) activar las plaquetas y formar una formulación que contiene fibrina.

2. Método según la reivindicación 1, que se caracteriza por que la composición sanguínea inicial comprende además factores de crecimiento liberados.

3. Método según la reivindicación 1, que se caracteriza por que comprende un paso adicional de quitar parte del volumen de la composición inicial después del paso b).

4. Método según la reivindicación 1, que se caracteriza por que el paso de activar las plaquetas comprende añadir al menos uno de: calcio, trombina, gluconato sódico, colágeno, sobrenadante de plasma sanguíneo, y sobrenadante de plasma sanguíneo rico en factores de crecimiento.