

1. Modificaciones presentadas

Respecto a la ampliación de materia, se informa que se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se elimina la mención a 72h en el método de producción del soporte de colágeno. Con eso se supera dicho requerimiento.

2. Respecto a la claridad de las reivindicaciones

Según el requerimiento trasladado en el Oficio No. 3880 de 29 de febrero de 2024 se indica que las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque:

"El capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad porque no se presenta un relación directa entre el producto de la reivindicación 1 y el proceso de la reivindicación 3, se le recomienda al solicitante que, para una definición inequívoca del material de interés, la reivindicación de producto indique de forma explícita 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."

"(...) el método de la reivindicación 3 no cumple con el requisito de claridad porque las expresiones "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:

- Siguiendo la recomendación del examinador se ha reorganizado el capítulo reivindicatorio y el método pasa a ser la reivindicación 1 y el producto pasa a ser la reivindicación 4 que ahora es dependiente de las reivindicaciones 1 a 3 de método.
- El termino objetado "material termoconductor" es claro para una persona versada en la materia, pues se refiere a la propiedad física de los materiales 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). Por lo tanto, manifestamos que el término objetado es un término conocido y claro dentro del campo técnico de la presente invención, por lo que es falso que los mismos impidan establecer claramente el alcance de la protección.
- 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 en este caso debido a que la descripción no contempla ninguno y tratar de incluirlo sería ampliación de materia.

3. Examen de patentabilidad

Respecto al nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 1 a 3 (antiguas reivindicaciones (3 a 5) que reclaman el método para elaborar el soporte de la reivindicación 4 (antigua reivindicación 1):

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 en lamina de colágeno I estable mecánicamente (Ejemplo 6 de la solicitud), con dos zonas contiguas con microestructura y concentración de colágeno diferente en el mismo soporte.

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 con concentración de colágeno entre 2 y 7mg/g y empleando métodos de congelamiento en dos fases, una fase inicial unidireccional y una fase final multidireccional. 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; además, en el examen de nivel inventivo no se reconoce la diferencia de la temperatura a la cual se hace el primer congelamiento para la zona unidireccional que es a 78.5°C mientras que D1 hace este proceso a -20°C y esta diferencia no es subsanada por D3. Esta temperatura es crítica por que define todas las características microestructurales del soporte como el tamaño de poro que en D1 se encuentra entre $145 \pm 20 \mu\text{m}$ y $165 \pm 23 \mu\text{m}$ (Sección 3.5, Página 337) y en D3, en el molde 5, se observan poros de 80 a 110 μm y de 120–350 μm que dependen del grosor de la lámina de cobre desde la parte gruesa hasta la parte delgada (Sección 3.3.4. Página 672). Se debe tener en cuenta, que la invención que se reclama en el primer capítulo reivindicatorio indicó que los poros del soporte van de 100-500 μm (zona multidireccional) y 100-400 μm (zona unidireccional) y por otra parte, presenta una clara interfase que une las dos zonas (Fig 1).

Adicionalmente, respecto a lo que asegura el examinador que “La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 (nueva reivindicación 1) y el método divulgado en D1, consiste en que se realiza una primera etapa de congelamiento y luego una segunda etapa de congelamiento de forma secuencial”. Aclaramos que además de realizar por etapas el congelamiento, este se realiza usando temperaturas diferentes a 78.5°C para la zona unidireccional y -20°C para la zona multidireccional, esta temperatura para los soportes unidireccionales no son empleadas en D1.

Dice el examinador que “El efecto que logra la diferencia es la obtención de un soporte de dos capas o laminas una con orientación de poro unidireccional y otra con orientación de poro multidireccional” aclaramos que la solicitud de patente presenta, además del efecto

sobre el tamaño de poro discutido previamente, 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, y con una zona interfase que no se revela en D1 ni D3. El soporte único presenta integridad mecánica (ver ejemplo experimental 6) que *in vivo* después del implante permanecen unidas las zonas por la interfase (ejemplo experimental 8). 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.

Respecto a D3 se aclara que los moldes 1-5 no permiten la obtención de un soporte continuo con una zona de poros isotrópicos (multidireccional), una zona anisotrópica (unidireccional) y una zona de interfase que conecte estas dos zonas (unidireccional y multidireccional), no emplean la temperatura de congelamiento a 78.5°C presentada en esta invención y no se elabora en 2 pasos, solo se elabora en 1 paso con dos gradientes de temperatura vertical y horizontal que impide la formación de una interfase entre las dos zonas con microestructura diferente como se presenta en esta invención, por lo tanto, estas metodologías no se deben reconocer como antecedentes para el método reclamado.

Aclarando cada detalle sobre los moldes 1 a 5 que cita el examinador a partir de D3, se aclara que:

-En el molde 1, la metodología resaltada por el examinador, no permitió obtener un soporte continuo con estructura anisotrópica e isotrópica y una interfase entre las dos estructuras, esto debido a que la temperatura de la muestra congelada fue uniforme en todo momento (Fig. 2A), los cristales de hielo crecieron al mismo ritmo en todas direcciones, provocando así la formación, después de la sublimación, de una distribución homogénea de poros redondeados dentro del soporte resultante. Por lo tanto no hay presencia de una zona unidireccional y una zona multidireccional.

-En el molde 2, la metodología resaltada por el examinador no permitió obtener un soporte continuo con estructura anisotrópica e isotrópica y una interfase entre las dos estructuras, esto debido a que se produjo un gradiente de temperatura longitudinal durante la etapa de enfriamiento desde la parte inferior hasta la parte superior de la muestra (Fig. 2B1), que no fue homogéneo durante todo el proceso de congelación, pero en algún momento alcanzó 16 °C. Este perfil de gradiente resultó en un área conductora extendida que equilibra la temperatura entre la parte superior y la base con el tiempo. Es interesante observar que la alineación vertical de los poros a lo largo del gradiente de temperatura solo se observa en el segmento superior longitudinal (Fig. 5C), mientras que en su segmento inferior coincidente (Fig. 5D) se observa una mezcla de ambos poros redondos distribuidos aleatoriamente.

-En el molde 3, la metodología resaltada por el examinador no permitió obtener un soporte continuo con estructura anisotrópica e isotrópica y una interfase entre las dos estructuras, contrariamente, se produjo una alineación de poros uniaxial (unidireccional) en todo el

plano vertical del soporte, como se ve en las secciones longitudinales superior e inferior de la muestra liofilizada (Fig. 6C y D).

-En el molde 4 la metodología resaltada por el examinador no permitió obtener un soporte continuo con estructura anisotrópica e isotrópica y una interfase entre las dos estructuras. En el molde 4 se intentó crear un gradiente de temperatura horizontal a través de la muestra. Sin embargo, las temperaturas del fondo medidas en ambos lados de la cuña de cobre no mostraron diferencias en sus valores (Fig. 3A), lo que sugiere que en este molde no se había logrado un gradiente de temperatura orientado horizontalmente. Este resultado se puede explicar por la posición de la cuña de cobre en la base del soporte, donde, a pesar de las diferencias en el espesor de la cuña en cada lado del molde (de 1 a 10 mm), la alta conductividad de este material hace que la temperatura en toda la base se equilibre rápidamente, y como resultado el calor fluye sólo longitudinalmente de abajo hacia arriba durante la fase de congelación y cristalización, de forma similar a como ocurre en el molde 3.

-En el molde 5 la metodología resaltada por el examinador no permitió obtener un soporte continuo con estructura anisotrópica e isotrópica y una interfase entre las dos estructuras. El molde 5 se modificó para crear un gradiente de temperatura más definido a través del plano horizontal de la suspensión congelada, sin embargo, la temperatura de congelación alcanzada fue de -30°C (Fig. 3b), los poros obtenidos con esta metodología en su mayoría eran ovalados y los tamaños fueron de 80-110 y de 120-350 μm desde los extremos gruesos a los delgados de la cuña de cobre.

Respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2 (nuevas reivindicaciones 4 y 5) 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 con concentración de colágeno entre 2 y 7mg/g y empleando métodos de congelamiento en dos fases, una fase inicial unidireccional y una fase final 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.

El examinador indica que la diferencia es que el soporte contiene dos zonas adyacentes y esto no produce ningún efecto técnico. Contrario a lo indicado por 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 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). El conducto al 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 y el método para su elaboración 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)."

7. Conclusión

En esta respuesta se ha eliminado la ampliación de materia, 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.

Anexos:

Capítulo reivindicatorio modificado

REIVINDICACIONES

1. 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 retiran la tapa y la barrera.

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

- 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 congelamiento multidireccional.
- c. El bloque sólido con las dos dispersiones congeladas diferencialmente se liofiliza por 48 horas para obtener la lámina porosa de colágeno tipo I con dos zonas contiguas y adyacentes con concentraciones de colágeno y microestructura diferentes.

2. El método para elaborar un soporte bifásico continuo de colágeno I de la reivindicación 1, 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.
3. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE la dispersión ácida de colágeno I se obtiene empleando ácidos orgánicos (acético, cítrico, ascórbico, propanoico, fórmico, láctico).

4. Un soporte laminar poroso de colágeno tipo I con dos zonas adyacentes producido por el método de la reivindicación 1 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

5. El soporte laminar poroso de colágeno tipo I con dos zonas adyacentes de la reivindicación 4, 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

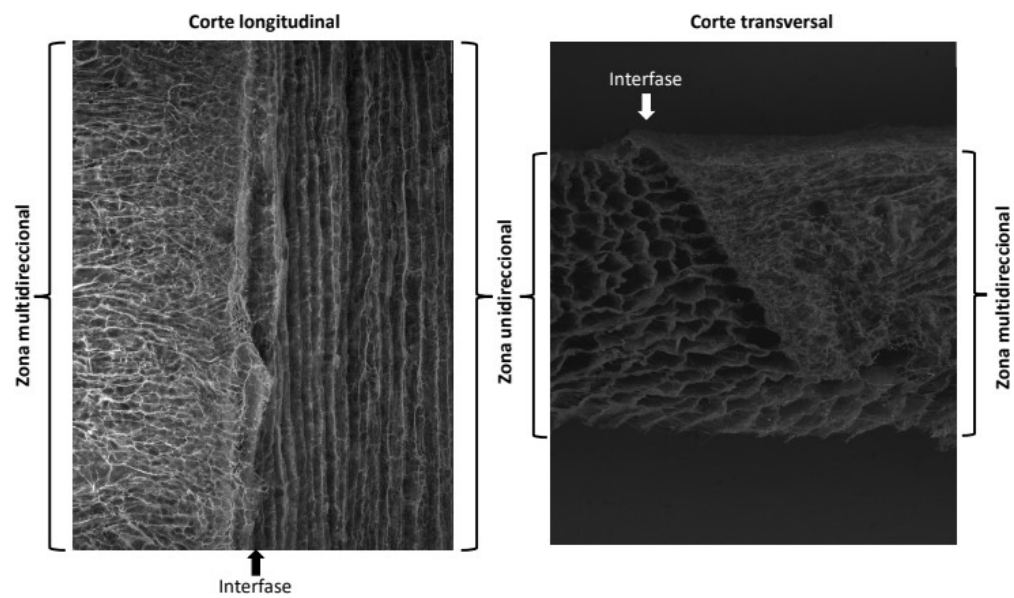


Figura 1.