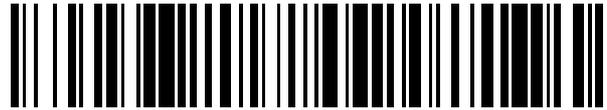


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 813**

21 Número de solicitud: 201531318

51 Int. Cl.:

**A61K 38/29** (2006.01)  
**C07K 14/635** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**16.09.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**16.03.2017**

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN  
SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (100.0%)  
Avda. de los Reyes Católicos, 2  
28040 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**ESBRIT ARGÜELLES, Pedro;  
PORTAL NUÑEZ, Sergio;  
LARGO CARAZO, Raquel y  
HERRERO-BEAUMONT CUENCA, Gabriel**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

54 Título: **USO DE OSTEOSTATINA EN LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE ARTROSIS**

57 Resumen:

La presente invención es el uso de la osteostatina identificada por la SEQ ID NO: 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artrosis. La presente invención demuestra la capacidad regeneradora de la osteostatina sobre los condrocitos del cartílago, aprovechando las propiedades anti-hipertróficas del péptido. La presente invención mejoraría notablemente la calidad de vida y reduciría los niveles de dependencia del paciente artrósico atajando el inicio y la progresión de la enfermedad.

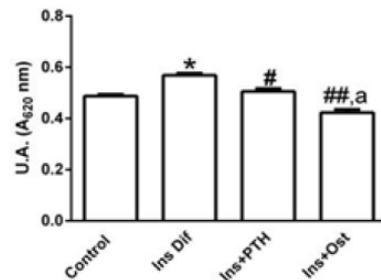


Figura 3

DESCRIPCIÓN

**USO DE OSTEOSTATINA EN LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO  
PARA EL TRATAMIENTO DE ARTROSIS**

5 **SECTOR TÉCNICO**

La invención está comprendida en el campo de la medicina aplicada en el tratamiento de la artrosis. El producto de la invención tiene utilidad en la industria farmacéutica, o bien se puede utilizar en suplementos alimenticios en dietética o en la industria alimentaria.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La patogenia de la artrosis reside fundamentalmente en la unidad funcional osteocondral articular, que conforman el cartílago hialino y el hueso subcondral. Durante la evolución de la enfermedad se produce un deterioro

15 estructural en ambos tejidos.

Por un lado, la degradación progresiva del cartílago condiciona una pérdida notable de la función articular. Durante la progresión de la enfermedad se incrementa la diferenciación de condrocitos maduros a condrocitos

20 hipertróficos en las capas más profundas del cartílago hialino. Los condrocitos hipertróficos contribuyen a favorecer un incremento de la calcificación de las capas profundas del cartílago a través de varios mecanismos, como son su apoptosis y la producción de distintos mediadores de la diferenciación osteoclastogénica.

25

Por otro lado, se reduce sustancialmente la calidad del hueso subcondral, resultado tanto de lesiones estructurales como de una aceleración de su remodelado cuyo efecto neto final ocasiona una esclerosis ósea característica de esta enfermedad.

30

Evitar la calcificación progresiva en las capas profundas del cartílago hialino así como impedir la esclerosis del hueso subcondral son dos dianas terapéuticas preferentes en el desarrollo de nuevos fármacos en el campo

de la artrosis. Actualmente, no se conoce en la clínica ningún fármaco capaz de modificar el curso natural de la enfermedad.

5 En este contexto, se ha identificado la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) como un importante modulador de la diferenciación condrocitaria durante el desarrollo del hueso endocondral.

10 La PTHrP presenta distintas actividades biológicas que pueden ser adscritas a los diversos dominios de la proteína: el N-terminal con los aminoácidos (aa) 1-36, la región media que incluye los aa 1-66 y la región C-terminal 107-139 que incluye el péptido de secuencia SEQ. ID. NO:1 u osteostatina (107-111).

15 El fragmento N-terminal de la PTHrP, que comparte una alta homología estructural y funcional con la parathormona (PTH) bloquea la diferenciación hipertrófica en células mesenquimales diferenciables a condrocitos.

20 La solicitud US 2010160229 describe un modelo para tratar la artrosis inhibiendo la apoptosis y el proceso degenerativo de los condrocitos por inyección de un péptido derivado de PTHrP que comprende la secuencia 1-34. Es importante considerar que el hecho de que un péptido derivado de una proteína presente actividad contra la enfermedad no permite concluir que otros péptidos de la misma proteína vayan a presentar una actividad similar. El experto no podría haber previsto la similitud de funciones entre 25 un péptido C-terminal y el fragmento N-terminal de la PTHrP debido a la gran diferencia estructural entre ellos.

30 Se ha observado que ratones con delección completa de la región media [PTHrP (1-66)] y C-terminal de la PTHrP mueren a los 5 días del nacimiento y presentan alteraciones esqueléticas que incluyen una condrodisplasia en que la placa de crecimiento y las zonas condrocitarias de la epífisis están disminuidas, con desestructuración de las columnas de los escasos condrocitos maduros observados. Estos datos indican que ciertas acciones

osteogénicas de la PTHrP parecen estar mediadas a través de su dominio C-terminal, que no es homólogo con la PTH (Toribio, R.E., y col., "The midregion, nuclear localization sequence, and C terminus of PTHrP regulate skeletal development, hematopoiesis, and survival in mice", *Faseb J*, 2010; 5 24(6): p1947-57).

Alteraciones similares aunque menos severas se observaron en ratones con una menor delección de la cola C-terminal de la PTHrP, que contiene el dominio responsable de su translocalización nuclear y la región 107-111 10 más distal correspondiente a la osteostatina. Los resultados obtenidos en estos ratones transgénicos indican que la región C-terminal de la PTHrP podría regular el desarrollo esquelético de manera distinta a la PTHrP N-terminal.

15 La PTHrP (107-139) administrada in vivo por inyección directa en la calota de ratones maduros presenta propiedades antiresortivas por la inhibición del número de osteoclastos. Además, se ha descrito recientemente que el dominio de la osteostatina posee propiedades osteoregeneradoras que actúan sobre la viabilidad y funcionalidad de los osteoblastos y sus 20 precursores en la médula ósea (Lozano, D., y col., "Parathyroid hormone-related protein (107-111) improves the bone regeneration potential of gelatin-glutaraldehyde biopolymer-coated hydroxyapatite", *Acta Biomater*, 2014; 10 (7): p3307-3316). Sin embargo no se ha descrito su función regeneradora del cartílago, como en la presente invención.

25 La patente EP 0561877 B1 describe las propiedades antiresortivas de la osteostatina y derivados con modificaciones aminoacídicas en el pentapéptido nativo. El documento pormenoriza los efectos de estos compuestos sobre la osteoclastogénesis y la actividad de los osteoclastos, 30 así como sus aplicaciones farmacológicas en patologías que requieren una inhibición de la resorción ósea. No se mencionan acciones específicas o posibles aplicaciones en el cartílago y sus patologías.

La solicitud WO 2008156725 describe distintos métodos para inhibir la mineralización del cartílago por la administración de un dominio funcional no precisado de la PTHrP. En concreto se refiere al tratamiento y prevención de la osteoartritis, que consigue inhibir la mineralización de los condrocitos.

5 El documento describe la biología de la proteína en general, con referencia a la osteostatina en cuanto a sus efectos descritos en osteoclastos, osteoblastos y cardiomiocitos, y omite cualquier referencia a los condrocitos o al cartílago.

10 EP0811383 refiere al uso de péptidos derivados de PTHrP que no incluyen la osteostatina, en el tratamiento o prevención de enfermedades que impliquen la destrucción o degeneración del tejido del cartílago articular.

WO 20091033748 refiere a los usos terapéuticos de la osteostatina, entre  
15 los que comprende la artritis. El documento cita también la artrosis aunque no aporta ningún ejemplo que lo demuestre; de hecho, no demuestra casi ninguna de las patologías que cita. Se considera que la mera enumeración de distintos usos médicos no debe afectar a la patentabilidad de la presente invención. En este sentido, señalar que existen más de 200 enfermedades  
20 de patogenia y manifestaciones clínicas diferentes en Reumatología clasificadas en varios grupos. Entre ellos se encuentra el grupo de las artritis, que incluye enfermedades como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y muchas otras. Otro grupo es el de las enfermedades degenerativas, cuyo prototipo es la artrosis y que se  
25 diferencia por completo del anterior siendo que los tratamientos aplicados son completamente diferentes en cada caso. En las artritis se utilizan inmunosupresores y citotóxicos, por ejemplo, mientras que en la artrosis el tratamiento es de tipo paliativo sintomático, analgésico y AINE.

30 Los solicitantes previenen acerca del origen terminológico de una confusión habitual. En algunos países, como España y países de su entorno se denomina a esta enfermedad "artrosis", mientras que en el mundo anglosajón se la conoce como "osteoartritis". Esta última denominación

puede llevar a confusión en la identificación y catalogación de la enfermedad.

5 La presente invención demuestra la capacidad regeneradora de la osteostatina sobre los condrocitos del cartílago aprovechando las propiedades anti-hipertróficas del péptido. En el mejor entendimiento de los inventores, el papel modulador de la condrogénesis del péptido nunca se había sugerido.

10 El problema que se plantea pues en la técnica es la obtención de un tratamiento efectivo de la artrosis. La solución que propone la presente invención es el uso de la osteostatina para la regeneración del cartílago.

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

15 La presente invención es el uso de la osteostatina identificada por la SEQ. ID. NO:1, sus estereoisómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artrosis. En un aspecto particular, dicho tratamiento es un tratamiento de regeneración del cartílago articular. En un aspecto más particular, es un tratamiento de  
20 inhibición de la hipertrofia y calcificación condrocitaria en mamíferos, preferiblemente humanos.

Otro aspecto de la invención es la osteostatina identificada por la SEQ. ID. NO:1, sus estereoisómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables, para  
25 uso en el tratamiento de artrosis.

Un aspecto muy preferible de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de osteostatina, identificada por la SEQ ID NO: 1, sus estereoisómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables  
30 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es para administración sistémica o inyección subcutánea, para administración tópica o por inyección directa en

una articulación. En un aspecto más preferible aún, dicha administración tópica es por un parche intradérmico.

Los resultados mostrados en los ejemplos de la presente solicitud  
5 demuestran que en células pre-condrocíticas humanas ATDC5 la expresión de colágeno X a los 14 o 21 días en presencia del medio de diferenciación suplementado con ácido ascórbico o insulina, respectivamente, se redujo por la administración de osteostatina. La expresión de fosfatasa alcalina a los 14 días en presencia del medio de diferenciación suplementado con  
10 insulina o ácido ascórbico disminuyó con el tratamiento con osteostatina en estas células. La mineralización de las células ATDC5 inducida por el medio de diferenciación con insulina a los 14 días se redujo por la osteostatina, que fue más efectiva que la PTH (1-34).

15 Está generalmente aceptado que la sobreexpresión de Colágeno X y fosfatasa alcalina junto con la mineralización condrocitaria juegan un papel preponderante en la aparición de la artrosis (von de Mark, K. y col., "Type X collagen synthesis in human osteoarthritic cartilage. Indication of chondrocyte hypertrophy", *Arthritis Rheum.* 1992; 35: p806-11; Van  
20 Donkelaar CC., "Mechanics of chondrocyte hypertrophy." *Biomech Model Mechanobiol.* 2012; 11:p655-64). Por ello, la inhibición o retraso de ambos procesos en células pre-condrocíticas como las ATDC5 cultivadas en presencia de insulina o ácido ascórbico, que promueven su hipertrofia y mineralización, es un hito de primera magnitud a la hora de inhibir el  
25 proceso artrósico. Esto apoya de manera sustancial la capacidad anti-artrósica del péptido de la invención (Shukunami C., y col., "Cellular hypertrophy and calcification of embryonal carcinoma-derived chondrogenic cell line ATDC5 in vitro." *JBMR*, 1997; 12(8):1174-88. Phornphutkul C., y col., "The role of insulin in chondrogenesis." *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 249:  
30 p107-115; Fukai, A., y col., Akt1 in murine chondrocytes controls cartilage calcification during endochondral ossification under physiologic and pathologic conditions. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, p826-836).

Así, los ejemplos de la presente solicitud indican que la osteostatina tiene capacidad anti-hipertrófica en cultivos celulares de precursores condrocitarios crecidos en un medio de diferenciación que promueve la hipertrofia de estas células. La administración de osteostatina a estos cultivos desde el inicio de la diferenciación es capaz de disminuir la expresión de los marcadores de hipertrofia, colágeno X y fosfatasa alcalina. Además, la formación de nódulos de mineralización disminuye a los 14 días en los cultivos tratados con osteostatina en el medio de diferenciación con insulina. Es necesario resaltar que no se ha descrito en la técnica ninguna molécula con las propiedades aparentes de la osteostatina.

La presente invención mejoraría notablemente la calidad de vida y reduciría los niveles de dependencia del paciente artrósico atajando el inicio y la progresión de la enfermedad.

15

### **DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**Figura 1:** Reducción de la expresión génica de Colágeno X (Col X) por el tratamiento con osteostatina (Ost), a los 14 días en presencia de ácido ascórbico (Figura 1A) o a los 21 días en presencia de insulina (Figura 1B) en células ATDC5. La PTH (1-34) o la PTHrP (1-37) se utilizaron como control. Los resultados representan la media  $\pm$ EEM (n=6 por condición). \*\*p<0,05 vs control de medio DMEM/F12 con suero fetal bovino al 5%, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 U/ml); #p<0,05;##0.01 vs medio de diferenciación celular según el Ejemplo 1 (Dif); <sup>a</sup>p<0,01 vs ácido Ascórbico más PTH.

25

**Figura 2:** Reducción de la expresión génica de fosfatasa alcalina (FA) por la osteostatina a las 14 días de diferenciación en presencia de insulina o ácido ascórbico en las células ATDC5. En presencia del ácido ascórbico, esta reducción fue mayor que la producida por PTHrP (1-37). Los resultados representan la media  $\pm$ EEM (n=6 por condición). \*\*p<0,05 vs control de medio DMEM/F12 con suero fetal bovino al 5%, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 U/ml); p<#0,05; ##0,01 vs medio de diferenciación

30

según el Ejemplo 1 (Dif); <sup>a</sup>p<0,01 vs ácido ascórbico + PTHrP (1-37). Blanco: Control. Punteado: Células diferenciadas en presencia de insulina o de ácido ascórbico. Rallado descendente: Control PTHrP (1-37). Rallado ascendente: Osteostatina.

5

**Figura 3:** La osteostatina reduce la mineralización a las 14 días de diferenciación en presencia de insulina en las células ATDC5. Se muestra la cuantificación de la mineralización en cada condición midiendo la absorbancia a 620 nm obtenida a partir de cada pocillo tras la elución con cetil-piridinio. Los resultados representan la media  $\pm$  error estándar de la media (EEM) correspondiente (n=6 por condición). \*\*p<0,05 vs control de medio DMEM/F12 con suero fetal bovino al 5%, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 U/ml); #p<0,05; ##0,01 vs Ins Dif; <sup>a</sup>p<0,01 vs Ins+PTH. U.A. = Unidades arbitrarias.

15

## EJEMPLOS

Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

### 20 **Ejemplo 1: La osteostatina reduce la expresión de colágeno X en células pre-condrogénicas humanas ATDC5 in vitro.**

Se cultivaron las células ATDC5 (Ibaraki, Japón) en una mezcla 1:1 (v/v) de medio DMEM/F12 (Lonza, Walkersville, MD, EEUU) con suero fetal bovino (SFB; Lonza) al 5%, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 U/ml). Con el fin de inducir la diferenciación celular, se reemplazó el medio anterior por DMEM/F12 con SFB al 5%, suplementado con 10  $\mu$ g/ml de transferrina (Sigma, Saint Louis, MO, EEUU), selenito de sodio (Sigma)  $10^{-8}$  M y 10  $\mu$ g/ml de insulina (Sigma). Para comprobar los efectos independientes de insulina y por tanto del metabolismo de la glucosa, se sustituyó esta hormona por ácido ascórbico (50  $\mu$ g/ml), un reconocido agente de diferenciación condrocitaria. La osteostatina (Bachem, Suiza) se añadió al cultivo a una dosis de 100 nM durante los 3 primeros cambios de medio. Además, se utilizó la misma dosis de PTH (1-34) identificada por la

30

SEQ.ID.NO:2 y de PTHrP (1-37) identificada por la SEQ.ID.NO:3 como controles, que se sabe disminuyen la hipertrofia condrocitaria en las mismas condiciones. Las células se cultivaron en atmósfera húmeda de CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C. A los 14 días (con ácido ascórbico) o 21 días (con insulina) de cultivo se obtuvo ARN total de los cultivos celulares extraído con Trizol (Invitrogen, Groningen, Holanda). Para realizar la PCR a tiempo real con el ADNc obtenido por medio de la transcriptasa inversa modificada MMLV (Superscript II, Life Technologies, Rockville, MD, EEUU), se utilizó el sistema ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU), con la polimerasa TaqDNA (Amplitaq Gold, AB) y sondas TaqMan<sup>MGB</sup> específicas (Assay-by-Design<sup>SM</sup>) para el marcador de hipertrofia condrocitaria colágeno X (Referencia sonda Mm00487041\_m1) (Fig. 1)

**Ejemplo 2: La osteostatina reduce la expresión de fosfatasa alcalina en células ATDC5 .**

Las células fueron tratadas 3 veces cada dos días con osteostatina (Ost) o PTH (1-34), a 100 nM, en presencia de ácido ascórbico como se ha descrito en el Ejemplo 1. A los 14 días, se aisló ARN total y se realizó PCR cuantitativa a tiempo real con sondas TaqMan específicas para fosfatasa alcalina (Mm00475834\_m1), como se indica en el Ejemplo 1 (Fig.2).

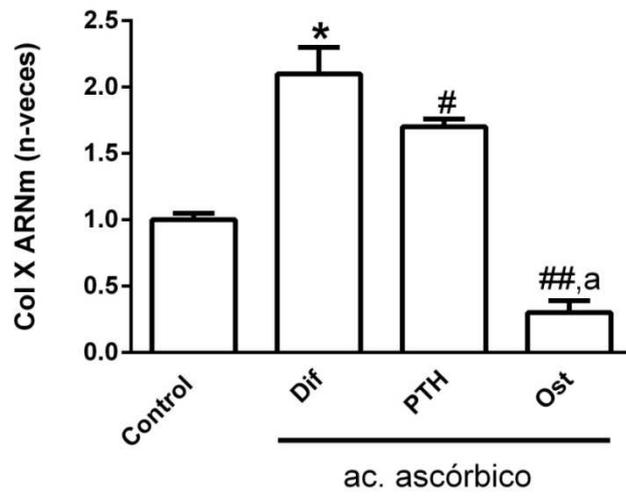
**Ejemplo 3: La osteostatina inhibe la mineralización de células ATDC5 en un medio de diferenciación con insulina (Ins Dif).**

Las células fueron tratadas 3 veces cada dos días con osteostatina (Ost) o PTH (1-34), a 100 nM, en presencia de insulina como se ha descrito en el Ejemplo 1. A los 14 días, las células se tiñeron con Rojo de Alizarina, eluyendo el colorante con cetil piridinio (10 mM, pH 4,2) y midiendo la absorbancia a 620 nM, para determinar la mineralización (Fig. 3).

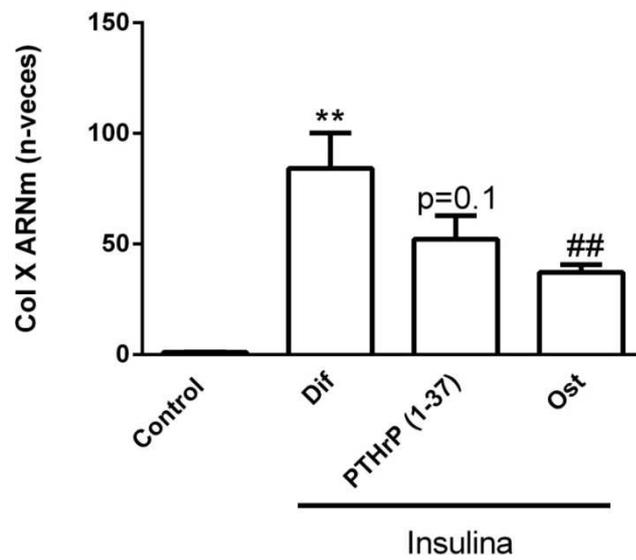
**REIVINDICACIONES**

1. Uso de la osteostatina identificada por la SEQ.ID.NO:1, estereoisómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artrosis.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho tratamiento es un tratamiento de regeneración del cartílago articular.
3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado por que dicho tratamiento de recuperación del cartílago articular es un tratamiento de inhibición de la hipertrofia y calcificación condrocitaria en mamíferos.
- 10 4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado por que dicho mamífero es un humano.
5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de osteostatina identificada por la SEQ.ID.NO:1, estereoisómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada por que dicha composición es de administración sistémica, tópica o por inyección directa en una articulación.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que dicha administración tópica es por un parche intradérmico.
- 20

25



**Figura 1a**



**Figura 1b**

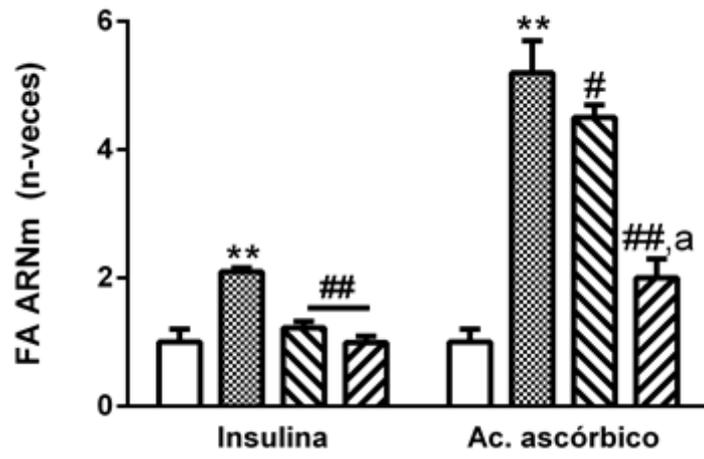


Figura 2

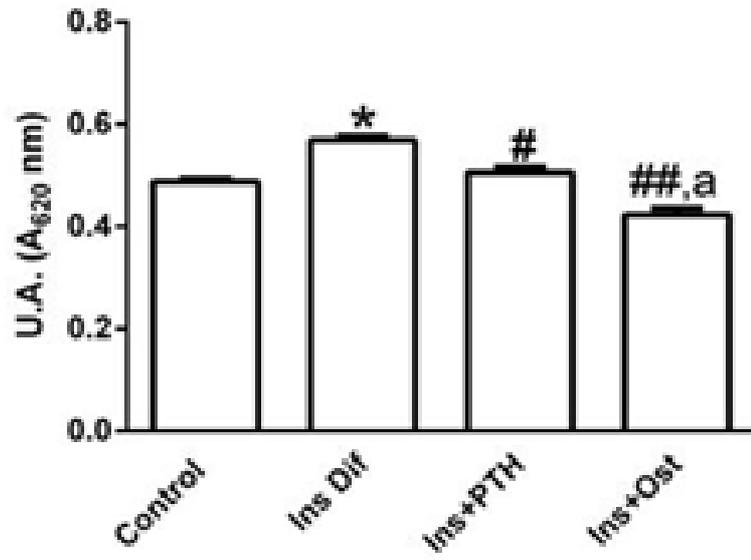


Figura 3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> FJD

<120> USO DE OSTEOSTATINA EN LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE ARTROSIS

<130> P2015/4490

<160> 3

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo

<220>

<223> PTHrP (107-111)

<400> 1

Thr Arg Ser Ala Trp  
1 5

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo

<220>

<223> PTH (1-34)

<400> 2

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu  
Asn  
1 5 10 15  
Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val  
His  
20 25 30  
Asn Phe Gly  
35

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo

<220>

<223> PTHrP (1-37)

<400> 3

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile  
Gln  
1 5 10 15  
Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile  
His

ES 2 605 813 A1

Thr Ala Glu Ile Arg  
20  
35

25

30



- ②① N.º solicitud: 201531318  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.09.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	ISABEL GUILLEN, M.I. et al. "Regulation of Senescence and Inflammatory Mediators By N- and C-Terminal Parathyroid Hormone-Related Protein in Osteoarthritic Human Osteoblasts". 78th Annual Meeting of the American-College-of-Rheumatology (ACR) / 49th Meeting of the Association-; Boston,MA, USA; November 14 -19, 2014. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. Octubre 2014. Vol. 66, Supl. 10, página S14. & <a href="http://acrabstracts.org/abstract/regulation-of-senescence-and-inflammatory-mediators-by-n-and-c-terminal-parathyroid-hormone-related-protein-in-osteoarthritic-human-osteoblasts/">http://acrabstracts.org/abstract/regulation-of-senescence-and-inflammatory-mediators-by-n-and-c-terminal-parathyroid-hormone-related-protein-in-osteoarthritic-human-osteoblasts/</a> , Conclusión.	1, 5-8 1-4
X	WO 9210511 A1 (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE) 26.06.1992, resumen.	5-7
X	WO 2008156725 A2 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 24.12.2008 , página 17, último párrafo; página 20, línea 1; página 22, línea 6, etc.; reivindicaciones.	1-7
Y	EP 0811383 A1 ( KATO, Y. et al.) 10.12.1997, Reivindicaciones.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<p><b>Fecha de realización del informe</b> 21.02.2017</p>	<p><b>Examinador</b> M. Novoa Sanjurjo</p>	<p><b>Página</b> 1/5</p>
---	--	------------------------------



- ②① N.º solicitud: 201531318  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.09.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	ZEREGA, B. et al. Parathyroid hormone [PTH(1-34)] and Parathyroid hormone-related protein [PTHrP(1-34)] promote reversion of hypertrophic chondrocytes to a prehypertrophic proliferating phenotype and prevent terminal differentiation of osteoblast-like cells". JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH. Agosto 1999. Vol. 14, N.º. 8, páginas 1281 - 1289; resumen.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
21.02.2017

Examinador  
M. Novoa Sanjurjo

Página  
2/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K38/29** (2006.01)

**C07K14/635** (2006.01)

**A61P19/02** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, BIOSIS, HCAPLUS, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.02.2017

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-7	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-7	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ISABEL GUILLEN, M.I. et al. "Regulation of Senescence and Inflammatory Mediators By N- and C-Terminal Parathyroid Hormone-Related Protein in Osteoarthritic Human Osteoblasts". 78th Annual Meeting of the American-College-of-Rheumatology (ACR) / 49th Meeting of the Association-; Boston, MA, USA; November 14 -19, 2014. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. Octubre 2014. Vol. 66, Supl. 10, página S14. & <a href="http://acrabstracts.org/abstract/regulation-of-senescence-and-inflammatory-mediators-by-n-and-c-terminal-parathyroid-hormone-related-protein-in-osteoarthritic-human-osteoblasts/">http://acrabstracts.org/abstract/regulation-of-senescence-and-inflammatory-mediators-by-n-and-c-terminal-parathyroid-hormone-related-protein-in-osteoarthritic-human-osteoblasts/</a> , Conclusión.	01.10.2014
D02	WO 9210511 A1 (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE)	26.06.1992
D03	WO 2008156725 A2 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK)	24.12.2008

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA. Art. 6 Y Art. 8 LP.

1) La presente solicitud no cumple los requisitos del Art. 6.1 de la LP porque las reivindicaciones 1-7 no son nuevas por los siguientes motivos:

1a) El documento D01 describe la aplicación de la osteostatina para tratar la artrosis lo que anticipa el objeto de la reivindicación 1.

1b) D02 describe usos terapéuticos de la osteostatina. Cualquier documento que incluye una composición farmacéutica cuyo principio activo es la osteostatina PTHrP 107-111, anticipa el contenido de las reivindicaciones 5-7, por tanto éstas carecen de novedad.

1c) Las reivindicaciones 1-7, no son nuevas porque se ha descrito el uso de osteostatina para tratar la artrosis por un mecanismo que regenera el cartílago articular. El documento D03, describe que fragmentos derivados de PTHrP, entre los que se encuentra el fragmento 107-111 (ver página 17, último párrafo, etc.), promueven la reversión de condrocitos hipertróficos.

2) Las reivindicaciones 1-7, no cumple los requisitos de actividad inventiva del Art. 8 de la LP.