

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

Señores

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE  
CARDIOLOGÍA, DUKE UNIVERSITY, UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE  
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “INJERTO VASCULAR REGENERATIVO MULTICAPA  
BASADO EN COLÁGENO, CON RECUBRIMIENTO LUMINAL BIOACTIVO”

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

**1. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de injertos desarrollados a partir de biomateriales adecuados que proporcionen a las células un soporte con integridad estructural y suministro de agentes biológicos, que favorezcan un microambiente específico del tejido vascular para reemplazar el vaso dañado, induzcan la regeneración y restauración de la funcionalidad apropiada del mismo, regulen la respuesta inmune y aceleren los procesos de repoblación celular fisiológica.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un injerto vascular regenerativo que comprende una matriz porosa multicapa cilíndrica basada en colágeno con un recubrimiento funcional con péptidos proendoteliales y un polímero hidrofílico, y a su método de elaboración.

**2. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2021/0017700 el 22 de diciembre de 2021.

**3. No es una invención**

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No se consideran invenciones:*

*(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”*

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 20 no se consideran como una invención, toda vez que, se reclama un injerto vascular

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

regenerativo que comprende a) una estructura tubular multicapa porosa biodegradable basada en colágeno conformada por al menos una capa externa y una capa interna; y b) un recubrimiento polimérico con al menos un péptido conjugado, que se ubica en una superficie interior de la estructura tubular; en donde la capa externa de la estructura tubular es más porosa que la capa interna. Lo anterior teniendo en cuenta que, la materia reclamada no presenta características técnicas que permitan diferenciarla de un injerto de origen natural.

#### 4. De la solicitud de patente

##### 4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que,

La reivindicación 21 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama un método para producir un injerto vascular regenerativo de manera general, es decir, sin mencionar todas las etapas y condiciones técnicas esenciales y de manera secuencial, que permiten la implementación del método. Además, no se enseña evidencia en la descripción de que, las etapas a) a c) tan generales permitan la obtención de un injerto, así como tampoco se evidencia que, la solicitud haya explorado el método en todo el alcance abarcado por las etapas generales (a) – (c), con cualquier polímero y cualquier péptido conjugado. Se sugiere replantear el método, definiendo todas las etapas y condiciones técnicas que permiten su implementación, incluyendo la definición del polímero y el péptido conjugado explorado.

Las reivindicaciones 21 y 27 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que, se refieren a la misma categoría inventiva, *"Un método para producir un injerto vascular regenerativo"*. Se recuerda al solicitante que, es recomendable definir una única reivindicación independiente por categoría inventiva y la otra, si es modalidad de la misma invención, volverla dependiente. Se sugiere unificar las reivindicaciones 21 y 27.

La reivindicación 22 no es clara porque se refiere a métodos físicos y químicos para descellularizar el vaso sanguíneo. Sin embargo, no define en qué consisten dichos métodos. Se sugiere definir en concreto.

La reivindicación 24 no es clara porque menciona *"El método de la Reivindicación 22, es un polímero carboxilado (...)"*, por lo que no hay coherencia entre el objeto reclamado en el preámbulo y las características proporcionadas.

Las reivindicaciones 26 y 35 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque se refieren a diferentes péptidos endoteliales. Sin embargo, la solicitud únicamente enseña evidencia para la combinación de péptidos RGD y SVVYGLR. Se sugiere replantear la reivindicación, restringiendo a lo explorado y sustentado en la descripción.

La reivindicación 27 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque reclama un método para producir un injerto vascular regenerativo, sin mencionar todas las etapas y condiciones técnicas esenciales, que permiten la implementación del método. Además,

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

se aclara al solicitante que, las mezclas de polímeros explorados son características técnicas esenciales que definen el método, por lo que deben definirse de manera concreta mencionando los polímeros, las proporciones exploradas y el número de mezclas. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

Las reivindicaciones 22, 25, 27 y 34 no son claras porque incluyen la expresión “*al menos*” para referirse al número de ciclos, número de péptidos conjugados o número de mezclas de polímeros, lo que es impreciso porque no permite establecer de manera concreta las características técnica del método explorado y determinar su alcance. Además, la solicitud no exploró el sinnúmero de condiciones que se encuentran comprendidas por la expresión. Se sugiere replantear definiendo valores concretos para las características exploradas y sustentadas en la descripción.

Las reivindicaciones 22, 23, 26, 28, 29, 30, 33 y 35 no son claras porque son reivindicaciones que dependen de sí mismas. Se sugiere realizar las respectivas correcciones.

Las reivindicaciones 24, 25, 31, 32, 34 y 36 no son claras porque dependen de reivindicaciones que, no mencionan la característica técnica mencionada, por lo que la dependencia carece de fundamento. Se sugiere modificar y establecer la dependencia correcta.

La reivindicación 34 no es clara porque es dependiente de la reivindicación 30 y se refiere a “*al menos un péptido conjugado*”, sin embargo, la reivindicación 30 no incluye la referencia a al menos un péptido. Además, la expresión no es clara porque incluye un sinnúmero de péptidos conjugados no explorados. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones y correcciones.

La reivindicación 36 no es clara porque menciona que se adiciona una mezcla adicional en la etapa c) después de la mezcla de proporción P1:P2 75:25 y antes de la mezcla de proporción P1:P2 95:5, pero dicha etapa solamente se refiere a “*electrohilar el recubrimiento de la etapa a)*”. Se sugiere hacer las aclaraciones o correcciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

#### 4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que, se reclama un método para producir un injerto vascular regenerativo sin mencionar todas las etapas o condiciones técnicas que se requieren para su implementación. En este punto se aclara que, la descripción relaciona un método para producir un injerto vascular regenerativo fabricado a partir de una arteria porcina decelularizada con un recubrimiento interno con PEG de cuatro brazos y alto peso molecular funcionalizado en la forma-PEG-norborneno y conjugado a los péptidos RGDSPGRCG y SVVYGLRGRCG, en donde se relacionan las siguientes cuatro etapas técnicas: (i) preparación de los vasos sanguíneos, (ii) decelularización, (iii) recubrimiento con polímero hidrofílico y (iv) funcionalización con péptidos proendoteliales y un método para producir un injerto vascular regenerativo fabricado mediante electrohilado de una mezcla de PEUU o PCL y gelatina tipo A, recubierto con PEG de cuatro brazos y alto peso molecular funcionalizado con terminales

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

amina y conjugado a los péptidos RGDSPGRCG y SVVYGLRGRCG, en donde se relacionan las siguientes cuatro etapas técnicas: (i) funcionalización de polímero carboxilado con PEG y péptidos, (ii) preparación de mezclas de un primer polímero (P1) y un segundo polímero (P2), (iii) fabricación de la matriz multicapa y (iv) entrecruzamiento de P1 y P2 y consolidación de las interfases de las mezclas hasta obtener un injerto vascular regenerativo.

Adicionalmente, no es clara la descripción porque incluye en las figuras 8 y 9 referencias a 7A-7C.

#### 4.3. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina se encuentra que, las convenciones de las figuras presentadas no son coherentes con lo descrito, dado que se incluyen las referencias “R1”, “R2”, “R3” y “R4” en las figuras 8A, 8B, 9A y 9B, las cuales no se define a qué corresponden. Adicionalmente, se incluyen rótulos en inglés en las figuras 8 C y 9C, relacionados con “sample 1”, “sample 2” y “sample 3”, los cuales tampoco es claro con qué se relacionan.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

#### 5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un método para producir un injerto vascular, que comprende un recubrimiento interno con un polímero funcionalizado con terminales amina y conjugado a los péptidos RGDSPGRCG y SVVYGLRGRCG y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Bai L. *et al.*, 2018 (Pág. 2, Col. Der. Párrs. [2-3], Pág. 3, Col. Izq. Párrs. [1-3]), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

**Grupo inventivo 1:** Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas a) decelularizar un vaso sanguíneo de mamífero; b) recubrir el vaso sanguíneo decelularizado de la etapa a) con un recubrimiento polimérico; y c) funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado de la etapa b) con péptidos conjugados para obtener un injerto vascular regenerativo (Reivindicaciones 21 a 26).

**Grupo inventivo 2:** Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas a) fabricar un recubrimiento polimérico funcionalizado con al menos un péptido conjugado; b) preparar al menos dos mezclas de un primer polímero (P1) y un segundo polímero (P2) en proporciones P1:P2 de 95:5 y 75:25, respectivamente; c) electrohilar el recubrimiento de la etapa a); d) electrohilar una primera mezcla de proporción 75:25 sobre el recubrimiento polimérico de la etapa c); e) electrohilar una segunda mezcla de proporción 95:5 sobre la primera mezcla de proporción 75:25; f) entrecruzar P1 y P2 y consolidar las interfases de las mezclas hasta obtener un injerto vascular regenerativo (Reivindicaciones 27 a 36).

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2021, que corresponde a la fecha de presentación.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                                                              | Título                                                                                                                                        | Fecha de publicación |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | Tong Z. <i>et al</i> <i>The international Journal of Artificial Organs</i>             | “Effectiveness of distal arterial bypass with porcine decellularized vascular graft for treating diabetic lower limb ischemia”                | 08/2021              |
| D2   | Yuan J. <i>et al.</i> , <i>Journal of tissue engineering and regenerative medicine</i> | “Functional analysis in vivo of engineered valved venous conduit with decellularized matrix and two bone marrow-derived progenitors in sheep” | 07/2013              |
| D3   | Bai L. <i>et al.</i> , <i>Macromolecular Bioscience</i>                                | “Biofunctionalized Electrospun PCL-PIBMD/SF Vascular Grafts with PEG and Cell-Adhesive Peptides for Endothelialization”                       | 02/2019              |

D1<sup>1</sup> divulga un método para obtener un injerto que comprende descelerizar una arteria porcina (Págs. 2 a 4). Asimismo, analiza la efectividad de los injertos vasculares descelerizados de pequeño diámetro en la cirugía de bypass por debajo de la rodilla para la isquemia de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos (Resumen).

D2<sup>2</sup> divulga un método para obtener un injerto por ingeniería tisular que comprende la descelerización de la matriz celular de una vena de ovejo y en donde el injerto comprende progenitores de médula para favorecer el repoblamiento con células endoteliales. Asimismo, define el injerto con una estructura tubular multicapa porosa basada en colágeno, con capa externa con mayor porosidad que la interna (Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-3]).

<sup>1</sup>Tong Z. *et al.*, (2021). Effectiveness of distal arterial bypass with porcine decellularized vascular graft for treating diabetic lower limb ischemia. *The international Journal of Artificial Organs* 44 (8), 580-586. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302779/>

<sup>2</sup>Yuan J. *et al.* (2016). Functional analysis in vivo of engineered valved venous conduit with decellularized matrix and two bone marrow-derived progenitors in sheep. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 10 (7): 554-563. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23904287/>

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

D3<sup>3</sup> divulga un método para producir injertos vasculares artificiales de pequeño calibre (2 mm de diámetro) fabricados a partir de poli(ε-caprolactona)-b-poli(isobutil-morpholina-2,5-diona) (PCL-PIBMD) y fibrina de seda (SF) mediante tecnología de electrohilado y bifuncionalizado con polietilenglicol (PEG) y dos secuencias de péptidos adhesivos celulares (CREDVW y CAGW) con el fin de mejorar la actividad antitrombogénica y la endotelización (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2-3], Pág. 3, Col. Izq. Párrs. [1-3]).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 21 (NC2021/0017700 del 22 de diciembre de 2021) se refiere a: *“Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas de: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas de                                                                                 | Un método que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [1])                                                                              |
| a) decelularizar un vaso sanguíneo de mamífero;                                                                                                                      | descelularizar una arteria porcina (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6])                                                                   |
| b) recubrir el vaso sanguíneo decelularizado de la etapa a) con un recubrimiento polimérico; y                                                                       | recubrir el vaso sanguíneo decelularizado con un recubrimiento polimérico; y (Pág. 2, Col. Der. Párr. [4])                         |
| c) funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado de la etapa b) con péptidos conjugados para obtener un injerto vascular regenerativo. | funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado con polipéptido acoplado (Pág. 2, Col. Der. Párr. [6]) |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 21 no es nueva.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 22 (NC2021/0017700 del 22 de diciembre de 2021) se refiere a: *“El método de la Reivindicación 22, en donde en la etapa a) se realizan al menos tres ciclos de combinación de métodos físicos y químicos para decelularizar el vaso sanguíneo de mamífero”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

<sup>3</sup>Bai L. *et al.* (2019). Biofunctionalized Electrospun PCL-PIBMD/SF vascular Grafts with PEG and Cell-Adhesive peptides for Endothelialization. *Macromolecular bioscience*.19 (2): 1-12. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485667/>



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES                                                                                                                                        | D1                                                                                                                                 | D2                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas de                                                                                 | Un método que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [1])                                                                              | Un método que comprende (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [4])                                                                           |
| a) decelularizar un vaso sanguíneo de mamífero;                                                                                                                      | descelularizar una arteria porcina (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6])                                                                   | No menciona                                                                                                                     |
| b) recubrir el vaso sanguíneo decelularizado de la etapa a) con un recubrimiento polimérico; y                                                                       | recubrir el vaso sanguíneo decelularizado con un recubrimiento polimérico; y (Pág. 2, Col. Der. Párr. [4])                         | No menciona                                                                                                                     |
| c) funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado de la etapa b) con péptidos conjugados para obtener un injerto vascular regenerativo. | funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado con polipéptido acoplado (Pág. 2, Col. Der. Párr. [6]) | Un recubrimiento polimérico con al menos un péptido conjugado (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2])                                     |
| En donde la etapa a) se realizan al menos tres ciclos de combinación de métodos físicos y químicos para decelularizar el vaso sanguíneo de mamífero                  | No mencionado                                                                                                                      | En donde se combinan métodos físicos y químicos para decelularizar el vaso sanguíneo de mamífero (Pág. 2, Col. Der. Párr. [1]). |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22, ya que divulga un método para obtener un injerto que comprende decelularizar una arteria porcina como injerto de bypass y emplear tratamiento de reticulación con sellado de antígeno con epóxido y un polipéptido para mejorar la biocompatibilidad y las propiedades mecánicas de los vasos sanguíneos de origen porcino (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6]), en donde se mencionan las siguientes etapas (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [7]): (i) pretratamiento, en donde la esterilización inicial es llevada a cabo, empleando bactericidas semejantes como cloruro de benzalconio o clorhexidina, seguido de recorte del exceso de tejido, (ii) desgrasado, en donde se extraen las sustancias grasas del vaso sanguíneo biológico con un disolvente orgánico como cloroformo, acetato de etilo, alcohol anhidro o mezclas de ellos, (iii) fijación, en donde las moléculas de proteína en los vasos sanguíneos biológicos se reticulan y se fijan mediante un epóxido bicíclico, (iv) minimización de antígenos, en donde se emplea un reactivo activo, como un anhídrido de ácido orgánico de bajo peso molecular, cloruro de acilo, acilamida u óxido monocíclico, para bloquear los grupos activos específicos, como -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, etc., en las proteínas del vaso sanguíneo biológico. Asimismo, se utiliza un reactivo con un fuerte poder de enlace de hidrógeno, como un compuesto de guanidina, para reemplazar el enlace de hidrógeno específico en las cadenas espirales de las moléculas de proteína en el vaso sanguíneo biológico y alterar su conformación específica, (v) proceso de curtido, en donde se emplea PLA (ácido poliláctico) como reactivo de injerto, (vi) Modificación del anticoagulante: Se utiliza un agente de acoplamiento para acoplar el anticoagulante (heparina) a la superficie interna del vaso sanguíneo biológico para formar la capa superficial interna del anticoagulante y (vii) Polipéptido de acoplamiento: Se utiliza una diamida como agente de acoplamiento para acoplar un polipéptido compuesto por 16 lisinas (K16), glicina (G), arginina (R), ácido aspártico (D), serina (S), prolina (P) y cisteína (C), capaz de unirse a una amplia variedad de factores de crecimiento en la capa superficial interna. La secuencia de la composición del polipéptido es K16-G-R-G-D-S-P-C (Pág. 2, Col. Izq. Párrs. [8-9] – Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-6]). Adicionalmente, este documento se refiere al análisis de la efectividad de los injertos vasculares decelularizados de pequeño diámetro en la cirugía de bypass por debajo de la rodilla



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

para la isquemia de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos (Pág. 1, Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el método divulgado en D1, consiste en que la solicitud menciona que, se realizan al menos tres ciclos de combinación de métodos físicos y químicos para descelularizar el vaso sanguíneo de mamífero.

No hay evidencia de que el incluir tres ciclos de combinación de métodos físicos y químicos para descelularizar el vaso sanguíneo de mamífero proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un método para la producción de un injerto ya había sido previsto en dicho documento, en donde se obtienen injertos de arteria porcina descelularizada (Figs. 1 a 4). De igual manera, este documento ya enseña que, injertos vasculares descelularizados podrían ser un biomaterial prometedor para la reconstrucción de arterias periféricas de pequeño diámetro (Pág. 6, Col. Izq. Párr. [4]).

Por otra parte, el método reclamado no define las condiciones físicas y químicas empleadas en la etapa de descelularización, ni menciona en concreto el número de ciclos explorados. Adicionalmente, el método no se encuentra definido por todas las etapas y condiciones técnicas esenciales que, permitan llevar a cabo su implementación. Lo anterior dado que, la descripción relaciona cuatro etapas técnicas y condiciones concretas relacionadas a cada una de ellas, las cuales no fueron definidas en la reivindicación. Por lo que, no es posible relacionar datos de la descripción al método reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir combinación de métodos físicos y químicos para descelularizar el vaso sanguíneo de mamífero ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para obtener un injerto que comprende descelularizar una vena de oveja, en donde se menciona lo siguiente: la vena fue obtenida y antes de la descelularización fue lavada con agua ultrapure por 1 hora, posteriormente fue descelularizada con 0.5% de Triton X y 0.05% de NH<sub>4</sub>OH a 4°C por tres días. Subsecuentemente, la matriz celular fue tratada con ribonucleasas y deoxirribonucleasas a 37°C por 12 horas. Antes y después de la digestión con nucleasas la vena fue lavada con agua ultrapura a 4°C. Las matrices descelularizadas fueron almacenadas en tubos eppendorf y esterilizados por irradiación (Pág. 2, Col. Der. Párr. [1]). Posteriormente, se recolectan células progenitoras adultas multipotentes (MAPCs) y células progenitores endoteliales (EPCs) de medula ósea de oveja (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]), el andamio descelularizado se remoja en PBS en una caja de Petri durante una semana, se cuele el andamio en una gradilla para vasos sanguíneos de fabricación propia según la dirección del flujo sanguíneo (dirección de la punta de la válvula venosa), tras lo cual se sembró una suspensión de 2x10<sup>6</sup> MAPC (500 ml) en el andamio descelularizado mediante inyección multipunto. El andamio sembrado (complejo TE) se colocó en una placa de Petri con medio MAPC para incubarlo durante una semana y se volteó cada día, después, se sujetó un extremo con una sutura de 4-0 y se inyectó una suspensión de 2x10<sup>6</sup> EPC en el lumen en sentido contrario al flujo sanguíneo. Se sujetó ambos extremos y el complejo TE se colocó en una placa de Petri para incubarlo durante una semana, volteándolo diariamente. Todas las etapas del proceso se llevaron a cabo en condiciones estériles (Pág. 2, Col. Der. Párr. [3], Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1]). Adicionalmente, este documento se refiere al implante de la válvula del conducto venoso obtenido para reemplazar la vena femoral de la oveja y al análisis

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

morfológico, funcional e inmunofluoroquímicamente en condiciones *in vivo* durante un máximo de un año, con el fin de evaluar su funcionalidad, durabilidad a largo plazo y la migración y diferenciación de células progenitoras en el mismo (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir métodos físicos y químicos como lo enseña el D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 ya menciona que, el vaso sanguíneo de mamífero es una arteria porcina, la cual fue ensayada para trasplante en miembros inferiores de pacientes diabéticos (Pág. 2, Col. Izq. Párrs. [5-6]).

La reivindicación dependiente 23 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 22, aporte nivel inventivo al método, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 24 (NC2021/0017700 del 22 de diciembre de 2021) se refiere a: *“El método de la Reivindicación 22, es un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                 | D3                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para producir un injerto vascular regenerativo que comprende las etapas de                                                                                 | Un método que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [1])                                                                              | Un método que comprende (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [4])                                                                                                                                     |
| a) decelularizar un vaso sanguíneo de mamífero;                                                                                                                      | descelularizar una arteria porcina (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6])                                                                   | No menciona                                                                                                                                                                               |
| b) recubrir el vaso sanguíneo decelularizado de la etapa a) con un recubrimiento polimérico; y                                                                       | recubrir el vaso sanguíneo decelularizado con un recubrimiento polimérico; y Pág. 2, Col. Der. Párr. [4])                          | Un recubrimiento polimérico con al menos un péptido conjugado (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2])                                                                                               |
| c) funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado de la etapa b) con péptidos conjugados para obtener un injerto vascular regenerativo. | funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo decelularizado con polipéptido acoplado (Pág. 2, Col. Der. Párr. [6]) | funcionalizar el recubrimiento polimérico del vaso sanguíneo con péptidos conjugados (Pág. 3, Col. Izq. Párr. [2])                                                                        |
| En donde el polímero es un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG)                                                                            | No mencionado                                                                                                                      | En donde el polímero es Poli(ε-caprolactona)-b-poli(isobutil-morfolina 2,5-diona) funcionalizado con polietilenglicol (PEG) (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [4], Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-2]) |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 24, ya que divulga un método para obtener un injerto que comprende decelularizar una arteria porcina como injerto de bypass y emplear tratamiento de reticulación con sellado de antígeno con epóxido y un polipéptido para mejorar la biocompatibilidad y las propiedades mecánicas de los vasos sanguíneos de origen porcino (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6]), en donde se mencionan las siguientes etapas (Pág.



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

2, Col. Izq. Párr. [7]): (i) pretratamiento, en donde la esterilización inicial es llevada a cabo, empleando bactericidas semejantes como cloruro de benzalconio o clorhexidina, seguido de recorte del exceso de tejido, (ii) desgrasado, en donde se extraen las sustancias grasas del vaso sanguíneo biológico con un disolvente orgánico como cloroformo, acetato de etilo, alcohol anhidro o mezclas de ellos, (iii) fijación, en donde las moléculas de proteína en los vasos sanguíneos biológicos se reticulan y se fijan mediante un epóxido bicíclico, (iv) minimización de antígenos, en donde se emplea un reactivo activo, como un anhídrido de ácido orgánico de bajo peso molecular, cloruro de acilo, acilamida u óxido monocíclico, para bloquear los grupos activos específicos, como -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, etc., en las proteínas del vaso sanguíneo biológico. Asimismo, se utiliza un reactivo con un fuerte poder de enlace de hidrógeno, como un compuesto de guanidina, para reemplazar el enlace de hidrógeno específico en las cadenas espirales de las moléculas de proteína en el vaso sanguíneo biológico y alterar su conformación específica, (v) proceso de curtido, en donde se emplea PLA (ácido poliláctico) como reactivo de injerto, (vi) Modificación del anticoagulante: Se utiliza un agente de acoplamiento para acoplar el anticoagulante (heparina) a la superficie interna del vaso sanguíneo biológico para formar la capa superficial interna del anticoagulante y (vii) Polipéptido de acoplamiento: Se utiliza una diamida como agente de acoplamiento para acoplar un polipéptido compuesto por 16 lisinas (K16), glicina (G), arginina (R), ácido aspártico (D), serina (S), prolina (P) y cisteína (C), capaz de unirse a una amplia variedad de factores de crecimiento en la capa superficial interna. La secuencia de la composición del polipéptido es K16-G-R-G-D-S-P-C (Pág. 2, Col. Izq. Párrs. [8-9] – Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-6]). Adicionalmente, este documento se refiere al análisis de la efectividad de los injertos vasculares descelularizados de pequeño diámetro en la cirugía de bypass por debajo de la rodilla para la isquemia de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos (Pág. 1, Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 24 y el método divulgado en D1, consiste en que la solicitud menciona un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG).

No hay evidencia de que el incluir un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG) proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un método para la producción de un injerto ya había sido previsto en dicho documento, en donde se obtienen injertos de arteria porcina descelularizada y en donde se emplea un polipéptido de acoplamiento en la superficie para endotelización con el fin de mejorar la hemocompatibilidad de los injertos vasculares (Figs. 1 a 4, Pág. 2, Col. Der. Párr. [6]). Asimismo, este documento ya se refiere a efectos positivos relacionados con las funciones celulares de péptidos modificados y sugiere que, la inmovilización superficial de moléculas bioactivas podría ser una estrategia ideal para contribuir al éxito de la endotelización (Pág. 5 Col. Der. Párr. [2]).

Por otra parte, el método reclamado no define el polímero. Además, el método no se encuentra definido por todas las etapas o condiciones técnicas esenciales que permitan llevar a cabo su implementación. Lo anterior dado que, la descripción relaciona cuatro etapas técnicas y condiciones concretas relacionadas a cada una de ellas, las cuales no fueron definidas en la reivindicación. Por lo que, no es posible relacionar datos de la descripción al método reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

Sin embargo, el incluir un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG) ya está divulgado en D3 que se refiere a un método para obtener un injerto vascular artificial de pequeño calibre, empleando polímeros hidrofílicos como el polietilenglicol (PEG), y la funcionalización del polímero PEG con péptidos endoteliales para mejorar la hemocompatibilidad y la adhesión selectiva de células endoteliales (Resumen, Pág. 1, Col. Der. Párr. [2]). En concreto, se refiere a Poli(ε-caprolactona)-b-poli(isobutil-morfolina 2,5-diona) electrohilada con fibroína de seda para producir PCL-PIBMD/SF (PS), las fibras de PCL-PIBMD/SF son aminadas por copolimerización de dopamina y hexametileno diamina y las fibras PS aminadas reaccionaron con disulfuro de ortopiridilos-PEG-N-hidroxisuccinimida. Finalmente, péptidos CREDVW y/o CAGW fueron conjugados a la superficie modificada a través de la reacción entre el grupo tiol de los péptidos y el grupo OPSS de OPSS-PEG-NHS (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [4], Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-2]). Asimismo, este documento ya se refiere a la Poli(ε-caprolactona)-b-poli(isobutil-morfolina 2,5-diona) como polímero que muestra buena biodegradación y biocompatibilidad y, menciona que, sus productos de degradación pueden amortiguar los hidrácidos y aliviar la respuesta inflamatoria (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [3]). Sumado a lo anterior, menciona que si la superficie del PS se modifica con PEG y péptidos funcionales, la hidrofiliidad y los péptidos se benefician de una alta hemocompatibilidad y adhesión de las células endoteliales (Pág. 2, Col. Izq. Párr. [6]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un polímero carboxilado funcionalizado con polietilenglicol (PEG) como en el D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 24. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 25 y 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 24, aporte nivel inventivo al método, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                               | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | Tong Z. et al The international Journal of Artificial Organs            | 21                         | Novedad              |
|      |                                                                         | 22 a 26                    | Nivel inventivo      |
| D2   | Yuan J. et al., Journal of tissue engineering and regenerative medicine | 22 y 23                    | Nivel inventivo      |
| D3   | Bai L. et al., Macromolecular Bioscience                                | 24 a 26                    | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                            |   |         |                          |         |           |                                        |    |              |         |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|--------------------------|---------|-----------|----------------------------------------|----|--------------|---------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                                              |   |         | Examen de patentabilidad |         |           |                                        |    |              |         |  |
| NC2021/0017700                                                                                                                                                             |   |         | 1°                       | X       | 2°        |                                        | 3° |              | Revoca  |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                                 |   |         |                          |         | Prioridad |                                        |    | Presentación |         |  |
| 22/12/2021                                                                                                                                                                 |   |         |                          |         |           |                                        |    | X            |         |  |
| Solicitante                                                                                                                                                                |   |         |                          |         |           |                                        |    |              |         |  |
| UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA, DUKE UNIVERSITY & UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION |   |         |                          |         |           |                                        |    |              |         |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                        |   |         |                          |         |           |                                        |    |              |         |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                    | - | Art. 15 | 1 a 20                   | Art. 20 | -         | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |    |              | 27 a 36 |  |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 21 a 26                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Palabras clave utilizadas                   | Method, process, production, obtaining, injerto, graft, vascular, regenerativo, regenerative, artery, péptidos, decellularization, decellularized, funcionalized, peptides, matrix, endotelial, tissue, engineering, RGD, RGDSPGRCG, GRGDSP, SVVYGLR, SVVYGLRGERCG, IKVAV, YIGSR |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: C12N 5/00, C12N 5/071, G01N 33/50                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.) |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                |                                               |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                   | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                      | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| SIPI                                                                                                                | -                                                                     | -                                               | -                                      | -                                                                                                                              | -                                             |
| STNext                                                                                                              | Ksiazek A. <i>et al</i>                                               | 15/04/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2018053265                                                          | 22/03/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | US20160361471                                                         | 15/12/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Yuan J. <i>et al</i>                                                  | 07/2013                                         | 22 y 23                                | Resumen, Pág. 2, Col. Izq. Párr. [2], Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-3], Pág. 3, Col. Izq. Párr. [1], Pág. 6, Col. Der. Párr. [2] | Y                                             |
|                                                                                                                     | Fitzpatrick L. & McDevitt T                                           | 01/2015                                         | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Chow J. <i>et al.</i> ,                                               | 01/2013                                         | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Wu T. <i>et al</i>                                                    | 01/2018                                         | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Wang K. <i>et al</i>                                                  | 09/03/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Sohier J. <i>et al</i>                                                | 04/2014                                         | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | Nakayama Y.                                                           | 02/08/2013                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
| Patbase                                                                                                             | US2015306282                                                          | 29/10/2015                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2008036374                                                          | 30/10/2008                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2017189480                                                          | 02/11/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
| Patbase Orbit                                                                                                       | WO2015040139                                                          | 26/03/2015                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
| Patbase                                                                                                             | WO2007022174                                                          | 00/02/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | US2014135898                                                          | 15/05/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2020058324                                                          | 26/03/2020                                      | -                                      | -                                                                                                                              | A                                             |



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

|                                                          |                            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |   |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                                          | WO2000006195               | 10/02/2000 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2020182863               | 17/09/2020 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2010062297               | 03/06/2010 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2014149927               | 25/09/2014 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
| Google                                                   | Tong Z. <i>et al</i>       | 08/2021    | 21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Resumen, Pág. 2, Col. Der. Párr. [1], Pág. 2, Col. Izq. Párr. [5-7], Pág. 2, Col. Izq. Párrs. [8-9] – Pág. 2, Col. Der. Párrs. [1-6]) | X |
|                                                          |                            |            | 22 a 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                       | Y |
| Pubmed                                                   | Yazdani S. K. <i>et al</i> | 01/2013    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Ma P. X.                   | 28/11/2007 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Antonova L. <i>et al</i>   | 16/11/2016 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Kuwabara F. <i>et al</i>   | 01/2012    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Browning M.B. <i>et al</i> | 2012       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Zhang F. <i>et al</i>      | 01/2021    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Copes F. <i>et al.</i> ,   | 12/07/2019 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2019/023447              | 31/01/2019 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2015/100238              | 02/07/2015 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Bai. L. <i>et al</i>       | 02/2019    | 24 a 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Resumen, Pág. 1, Col. Der. Párr. [2], Pág. 2, Col. Izq. Párr. [4], Pág. 2, Col. Der. Párr. [1]                                        | Y |
|                                                          | Mahara A. <i>et al</i>     | 07/2015    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | Cheng J. <i>et al</i>      | 07/2021    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
| Orbit                                                    | WO2007070301               | 21/06/2007 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | US20120183944              | 19/07/2012 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | US9572911                  | 21/02/2017 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | US6866686                  | 15/03/2015 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | US9999707                  | 16/03/2017 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | US6689161                  | 22/11/2001 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
|                                                          | WO2018221402               | 06/12/2018 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                     | A |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP) |                            |            | Ksiazek A. <i>et al.</i> , (2018). Puncturing of lyophilized tissue engineered vascular matrices enhances the efficiency of their recellularization. <i>Acta Biomaterialia</i> 71, 474-485. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505888/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505888/</a>                                                                  |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Yuan J. <i>et al.</i> (2013). Functional analysis in vivo of engineered valved venous conduit with decellularized matrix and two bone marrow-derived progenitors in sheep. <i>Journal of tissue engineering and regenerative medicine</i> . 10 (7): 554-563. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23904287/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23904287/</a> |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Fitzpatrick L. & McDevitt T. (2014). Cell-derived matrices for tissue engineering and regenerative medicine applications. <i>Biomaterials science</i> , 3 (21), 12-24. Recuperado desde: <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4270054/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4270054/</a>                                                                       |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Chow J. <i>et al.</i> , (2013). Mitigation of diabetes-related complications in implanted collagen and elastin scaffolds using matrix-binding polyphenol. <i>Biomaterials</i> , 34 (3), 685-695. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103157/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103157/</a>                                                             |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Wu, T., <i>et al.</i> , (2018). Fabrication and preliminary study of a biomimetic tri-layer tubular graft based on fibers and fiber yarns for vascular tissue engineering. <i>Materials Science and Engineering</i> 1 (82): 121-129. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025640/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025640/</a>                         |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Wang K. <i>et al.</i> , (2017). Functional modification of electrospun poly(ε-caprolactone) vascular grafts with the fusion protein VEGF–HGFI enhanced vascular regeneration. <i>Applied materials &amp; interfaces</i> . 9 (13). 11415-11427. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276249/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276249/</a>               |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            | Sohier, J., <i>et al.</i> (2014). Novel and Simple Alternative to Create Nanofibrillar Matrices of Interest for Tissue Engineering. <i>Tissue Engineering Part C: Methods</i> , 20 (4), 285–296. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937338/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937338/</a>                                                             |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |   |
|                                                          |                            |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |   |



Oficio N° 8813 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017700

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Nakayama Y. Tsujinaka T. (2013). Acceleration of robust "biotube" vascular graft fabrication by in-body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold. <i>Society for Biomaterials</i>. 102 (2); 231-238. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908123/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908123/</a></p> <p>Tong Z. <i>et al.</i>, (2021). Effectiveness of distal arterial bypass with porcine decellularized vascular graft for treating diabetic lower limb ischemia. <i>The international Journal of Artificial Organs</i> 44 (8), 580-586. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302779/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302779/</a></p> <p>Yazdani S. K. <i>et al.</i>, (2013). Modelos animales de reparación vascular y reendotelización. <i>Revista española de Cardiología</i>. 13 E: 20-28. Recuperado desde: <a href="https://www.revespcardiol.org/es-modelos-animales-de-reparacion-vascular--articulo-S113135871370089X">https://www.revespcardiol.org/es-modelos-animales-de-reparacion-vascular--articulo-S113135871370089X</a></p> <p>Ma P. X. (2007). Biomimetic materials for tissue engineering. <i>Advanced drug delivery Reviews</i> 60, 184-198. Recuperado desde: <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2271038/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2271038/</a></p> <p>Antonova L. V. (2016). Conjugation with RGD Peptides and Incorporation of Vascular Endothelial Growth Factor Are Equally Efficient for Biofunctionalization of Tissue-Engineered Vascular Grafts. <i>International Journal of Molecular sciences</i>. 17 (11), 1-11</p> <p>Kuwabara F. <i>et al.</i>, (2012). Novel Small-Caliber Vascular Grafts With Trimeric peptide for Acceleration of Endothelialization. <i>The anuals of thoracic surgery</i> 93 (1): 156-163. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054652/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054652/</a></p> <p>Browning M.B. <i>et al.</i>, (2012). Multilayer vascular grafts based on collagen-mimetic proteins. <i>Acta Biomaterialia</i> 8 (3): 1010-1021 Recuperado desde : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142564/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142564/</a></p> <p>Zhang F. <i>et al.</i>, (2021) A hybrid vascular graft harnessing the superior mechanical properties of synthetic fibers and the biological performance of collagen filaments <i>Materials science &amp; engineering. C, Materials for biological applications</i> 118:11418. Recuperado desde: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493120333361">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493120333361</a></p> <p>Copes F. <i>et al.</i>, (2019). Collagen-based tissue engineering strategies for valvular medicine. <i>Frontiers in bioengineering and biotechnology</i>. 12: 7: 166. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355194/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355194/</a></p> <p>Bai L. <i>et al.</i> (2019). Biofunctionalized Electrospun PCL-PIBMD/SF Vascular Grafts with PEG and Cell-Adhesive Peptides for Endothelialization. <i>Macromolecular bioscience</i>.19 (2): 1-12. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485667/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485667/</a></p> <p>Mahara A. <i>et al.</i>, (2015). Tissue-engineered acellular small diameter long-bypass grafts with neointima inducing activity. <i>Biomaterials</i>, 58, 54-62. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941782/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941782/</a></p> <p>Cheng J. <i>et al.</i>, (2021). Decellularization of porcine carotid arteries using low-concentration sodium dodecyl sulfate. <i>The international journal of Artificial Organs</i>. 44 (7). 497-508. Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222583/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222583/</a></p> |
| (²) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.</p> <p>“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.</p> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fecha del reporte de búsqueda: 10/05/2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |