

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0017700

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “INJERTO VASCULAR
REGENERATIVO MULTICAPA BASADO EN COLÁGENO, CON
RECUBRIMIENTO LUMINAL BIOACTIVO”**

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

Nuestra Ref.: P2021/000331

RESPUESTA AL OFICIO No. 21985,
NOTIFICADO EL 11 DE DICIEMBRE DE 2025
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 16 de octubre de 2025 en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 4, 5, 10, 12, 14, 19, 22 y 24;
- se limita la Reivindicación 1 incorporando las características técnicas reclamadas en las antiguas Reivindicaciones 2, 4, 5, 10, 12 y 14. Adicionalmente, se elimina la frase “*basada en colágeno*” en el ítem a) de esta reivindicación;

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 4, 6 y 7 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6, 7 y 2 a 4, respectivamente;
- se limita la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 16) de acuerdo al alcance de la antigua Reivindicación 19 y de acuerdo con el nuevo alcance de la Reivindicación 1. Adicionalmente, en la etapa f) se especifican las condiciones de entrecruzamiento y se introduce la nueva etapa g), dirigida a la remoción de los residuos de entrecruzante del injerto. Estas modificaciones encuentran soporte en las páginas 29 y 30 del Capítulo Descriptivo;
- se limitan las nuevas Reivindicaciones 14 y 15 (antiguas Reivindicaciones 21 y 23, respectivamente) de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 22 y 24, respectivamente;
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada inicialmente.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que el injerto vascular regenerativo reclamado no está definido por sus características técnicas esenciales. Por lo tanto, no es posible establecer el alcance de protección pretendido, ni asociar los efectos técnicos detallados en el Capítulo Descriptivo a todo el alcance reclamado;
- la Reivindicación 1 no es clara porque se refiere a “una estructura basada en colágeno” y a “*un recubrimiento polimérico con un péptido conjugado*” sin definir los componentes y proporciones de los mismos. Adicionalmente, se refiere a un primer polímero biodegradable de origen natural, lo que es redundante y confuso frente a la primera referencia de “*estructura basada en colágeno*”;
- las Reivindicaciones 2, 3, 8 y 9 no son claras ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, dado que no se evidencia la obtención de un injerto vascular que,

presente el porcentaje de porosidad mencionado ni en todo el alcance señalado para la capa externa e interna;

- las Reivindicaciones 4 y 19 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo porque no se evidencia la obtención de un injerto vascular que comprenda policaprolactona (PCL) y polihidroxialcanoatos (PHA);
- las Reivindicaciones 10 a 12 no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo, dado que no se evidencia la obtención de un injerto vascular regenerativo que comprenda una relación entre el primer y segundo polímero entre el amplio rango señalado para las capas externa, intermedia e interna;
- las Reivindicaciones 15 y 24 no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo, en tanto que no se evidencia la obtención de un injerto vascular regenerativo que comprenda uno o cualquier combinación de los péptidos endoteliales señalados;
- la Reivindicación 16 no es clara ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que no se definen todas las etapas y condiciones técnicas esenciales que permiten la obtención e implementación del método reclamado;
- la Reivindicación 16 no es clara porque menciona la etapa de “*entrecruzar P1 y P2*” sin establecer como se lleva a cabo, es decir las condiciones técnicas concretar exploradas. Además, se menciona “*consolidar las interfases de las mezclas hasta obtener un injerto vascular regenerativo*”, lo que no define condiciones del método, sino que se relaciona con un resultado alcanzar;
- la Reivindicación 25 no tiene sustento en el Capítulo Descriptivo porque no se evidencia que el método reclamado comprenda una tercera mezcla que comprenda cualquier proporción del rango señalado.

ii) Sumado a lo anterior, el Despacho indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. De acuerdo con el Despacho, la solicitud únicamente enseña la obtención de un injerto que incluye el polímero sintético poliéster-uretano urea (PEUU) funcionalizado con PEG y los péptidos proendoteliales RGD y SVVYGLR; el polímero de origen natural gelatina tipo A, las proporciones de cada polímero en cada una de las capas del injerto.

Asimismo, la solicitud solamente proporciona evidencia de un método para producir el injerto vascular regenerativo que comprende a) fabricar un recubrimiento polimérico funcionalizado con un péptido, en donde el polímero es PEUU funcionaliza con PEG 4AP y con los péptidos proendoteliales RGD, SVVYGLR, b) preparar dos mezclas de polímero PEUU (P1) y polímero de gelatina A (P2), en donde la primera mezcla tiene una proporción

P1:P2 de 75:25, y la segunda mezcla tiene una proporción P1:P2 entre 95:5, concentración final de de PEUU:Gelatina de polímero total de 12,5% p/v y en donde las etapas (c) a (e) de electrohilado de las capas del injerto encuentran definidas de manera concreto por los polímeros a electrohilar y parámetros concretos de voltaje, tasa de inyección, velocidad y tiempo y en la etapa (f) de entrecruzamiento de los P1 y P2 y consolidación de las interfases, se encuentran definidas por condiciones a las que se exponen los polímeros junto con soluciones específicas, RPM y tiempo.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el primer punto del presente memorial. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminó la expresión “*basada en colágeno*” en el ítem a) de la Reivindicación 1, por lo que considero superada la objeción correspondiente.

ii) Adicionalmente, me permito resaltar que se introdujeron varias limitaciones en las Reivindicaciones 1 y 10 (antigua Reivindicación 16), dirigidas al injerto vascular regenerativo y al método para su producción, respectivamente. Así, en la Reivindicación 1 ahora se especifica: (i) la naturaleza del péptido en el recubrimiento polimérico, *i.e.* péptido “*proendotelial*”; (ii) las posibles opciones del primer polímero biodegradable; (iii) que el segundo polímero biodegradable comprende colágeno; (iv) el porcentaje de porosidad y tamaño del poro de las capas externa e interna; y (v) las proporciones de los polímeros P1 y P2 en cada capa. De manera similar, en la nueva Reivindicación 10 se especifica que el péptido de la etapa a) corresponde a un péptido proendotelial, y en la etapa b) se limitaron los tipos de polímeros biodegradables. Además de esto, en la etapa f) ahora se especifican las condiciones de entrecruzamiento y en la nueva etapa g) se mencionan las condiciones para la remoción del entrecruzante del injerto vascular.

De este modo, considero que la materia reclamada se encuentra debidamente definida por sus características técnicas esenciales, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede distinguir la invención de otros productos y métodos conocidos en el arte, y consecuentemente establecer de manera inequívoca el alcance y los límites de la protección pretendida.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no sólo para aquellas modalidades particulares presentadas en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

En efecto, el concepto inventivo que se pretende proteger con una solicitud de patente va más allá de las modalidades ejemplificadas, las cuales son presentadas en el Capítulo Descriptivo para ilustrar dicho concepto, más no para limitarlo. Así, en el presente caso, la invención contemplada en la presente solicitud no se restringe a los injertos vasculares y métodos de producción ilustrados en los ejemplos, sino que abarca una mayor variedad de posibles alternativas que, en virtud de sus características técnicas en común, permiten solucionar el problema técnico abordado por el Solicitante. Son todas estas alternativas las que se encuentran comprendidas dentro el alcance de la Reivindicación 1.

En este orden de ideas, si el Solicitante limitara el alcance reivindicado como sugiere el Despacho a los ejemplos del Capítulo Descriptivo, no solamente estaría restringiendo de manera arbitraria e innecesariamente excesiva el concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, sino que permitiría a cualquier competidor aprovecharse de manera indebida del conocimiento contenido en la solicitud y producir un injerto vascular similar con péptidos, polímeros o proporciones diferentes a aquellas definidas en las reivindicaciones, evitando así cometer una infracción y haciendo que la protección conferida por la patente fuera inservible.

En este punto, vale la pena resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

En este punto, y en relación con la objeción frente a la suficiencia de Capítulo Descriptivo, resulta relevante señalar que una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas con los conocimientos generales comunes del campo técnico de la invención, y que están en capacidad de llevar a cabo experimentación de rutina. En el presente caso, el Capítulo Descriptivo proporciona toda la información técnica necesaria para que la persona medianamente versada en ingeniería de tejidos pueda no sólo comprender claramente la invención definida en las reivindicaciones, sino también reproducirla sin necesidad de recurrir a experimentación adicional excesiva.

Adicionalmente, me permito señalar que, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), *“el propósito de la descripción es asegurar que, por un lado, la solicitud se encuentre descrita con la suficiente información técnica a detalle para que una persona*

capacitada en el campo técnico respectivo pueda ponerla en práctica o reproducirla, y por el otro lado, que la descripción de a conocer el aporte o el avance tecnológico en el campo técnico respectivo”¹ (Subrayado añadido). Asimismo, dicho Manual indica que “la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta”² (Subrayado añadido).

De manera similar, la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) establece que “*se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona*”.³ (Subrayado añadido).

En este orden de ideas, es claro que el requisito de suficiencia no implica que todas y cada una de las modalidades comprendidas por un concepto inventivo deban estar ejemplificadas en una solicitud de patente. Por el contrario, dicho requisito busca determinar si el Capítulo Descriptivo aporta la información necesaria para (i) demostrar que se encontraba en posesión de la invención, (ii) que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva, y (iii) la mejor manera conocida por el Solicitante de ejecutar su invención. Estas condiciones se cumplen en el presente caso, ya que el Capítulo Descriptivo divulga no sólo los elementos que conforman los injertos reclamados y los métodos para su producción; también proporciona evidencia que demuestra los efectos técnicos asociados a los mismos. A partir de esta información, cualquier persona medianamente versada en el campo de la ingeniería de tejidos podría fácilmente reproducir la invención en toda su extensión sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

Por último, me permito destacar que el Despacho **no** explica en el examen de fondo *por qué* la persona medianamente versada en la materia no podría reproducir la invención reclamada

¹ Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. Capítulo III. Sección 3.2.1.

² *Idem*.

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2023. Guía Para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 4.4.

partiendo de la información contenida en la solicitud y de sus conocimientos en el campo técnico.

iv) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, y de igual forma que el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, solicito respetuosamente al Despacho retirar las objeciones correspondientes.

3. a- El Despacho afirma que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos “*Biofunctionalized Electrospun PCLPIBMD/SF Vascular Grafts with PEG and Cell-Adhesive Peptides for Endothelialization*”⁴ (D3) y WO2018/053265 (D4).

i) En particular, el Despacho indica que D4 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un injerto vascular que comprende una estructura tubular porosa formada por nanofibras, en donde la estructura tubular comprende una superficie externa, una superficie interna y un lumen que se extiende a través de la misma y que comprende colágeno, en donde el injerto comprende una mezcla de un polímero sintético biodegradable y un biopolímero, en donde el polímero biodegradable sintético comprende un poliéster que se elige entre ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poliláctico-co-glicólido (PLGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDS), un polihidroxialcanoato (PHA), poliuretano (PU), copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos y el biopolímero es gelatina, colágeno, elastina, fibroína de seda y combinaciones de los mismos y en donde la estructura del injerto es porosa. Asimismo, D4 divulga métodos para producir un injerto vascular que comprenden electrohilado de polímeros.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el injerto divulgado en D4 consiste en que el injerto de la solicitud comprende péptidos conjugados al recubrimiento polimérico que se ubica en una superficie interior de la estructura tubular. No obstante, no hay evidencia de esta diferencia proporcione un injerto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que la

⁴ Bai L., *et al.* 2018. Biofunctionalized Electrospun PCLPIBMD/SF Vascular Grafts with PEG and Cell-Adhesive Peptides for Endothelialization. *Macromolecular Bioscience*; 19(12): 1-12.

obtención de injerto vascular biocompatible para ingeniería de tejidos ya había sido prevista en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿Cómo modificar el injerto conocido en D4 con el fin de proporcionar otro injerto vascular alternativo?*

Sin embargo, el incluir un péptido conjugado al recubrimiento polimérico de un injerto 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. En concreto, D3 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 CREVDW 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.

Adicionalmente, D3 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. Asimismo, D3 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.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir péptidos conjugados a un recubrimiento polimérico interno del injerto como en el D3 en el injerto de D4, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1 de manera obvia.

El Despacho agrega que las Reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la Reivindicación 1, aporte nivel inventivo al injerto reclamado, por lo cual también carecen de nivel inventivo.

ii) En cuanto a la Reivindicación 16, el Despacho indica que D4 es el arte previo más cercano al método allí reclamado, y que la diferencia entre dicho método y el método divulgado en D1 consiste en que el método de la solicitud menciona péptidos

conjugados al polímero funcionalizado de recubrimiento, en la etapa (c) de electrohilado un voltaje entre 5 kV a 8 kV, una tasa de inyección entre 0,5 mL/h a 1,8 mL/h, una distancia agujacolector entre 11 cm a 12 cm y una velocidad de 800 RPM a 1500 RPM durante 45 min a 75 min; en la etapa (d) de electrohilado un voltaje entre 4 kV a 6 kV, una tasa de inyección entre 0,5 mL/h a 1,5 mL/h, una distancia aguja-colector entre 10 cm a 12 cm y una velocidad de 200 RPM a 300 RPM durante 45 min a 75 min y en la etapa (e) de electrohilado un voltaje entre 6 kV a 9 kV, una tasa de inyección entre 2 mL/h a 3,5 mL/h, una distancia aguja-colector entre 10 cm a 12 cm y una velocidad de 200 RPM a 300 RPM durante 45 min a 75 min.

Sin embargo, no hay evidencia de que esta diferencia proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que la obtención de un método basado en electrohilado de polímeros de origen sintético y natural para obtener un injerto vascular biocompatible para ingeniería de tejidos ya había sido previsto en dicho documento. Además, no define todas las etapas y condiciones técnicas concretas del método, así como tampoco demuestra pruebas técnicas relacionadas con los parámetros de electrohilado señalados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿Cómo modificar el método conocido en D4 con el fin de proporcionar otro método alternativo?*

No obstante, el incluir un péptido conjugado al recubrimiento polimérico de un injerto y parámetros de voltaje, tasa de inyección, distancia de la aguja al colector y RPM de las etapas de electrohilado 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.

En concreto, el método de D3 comprende fabricar un recubrimiento de polímero Poli(ϵ -caprolactona)-b-poli(isobutil-morfolina 2,5-diona) (PCLPIBMD) funcionalizado con polietilenglicol (PEG) y los péptidos conjugados con péptidos CREDVW y CAGW, preparar una solución mixta de polímero PCL-PIBMD y polímero fibroína de seda (SF) al 10% p/v disolviendo PCL-PIBMD y SF con una relación en peso de 90/10 en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 99,5%), electrohilar la solución de polímeros a un voltaje de 18 kV, se inyectó mediante una bomba de infusión a una velocidad de alimentación de 0,6 ml h⁻¹, una distancia aguja-colector de 16 cm y una velocidad de una velocidad de rotación de 250 RPM

en donde las nanofibras de PCL-PIBMD/SF (PS) fueron electrohiladas durante 8 h sobre una lámina de aluminio enrollada alrededor del colector a una velocidad de rotación de 150 rpm, finalmente las películas nanofibras de PS y los injertos vasculares se secan en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 24 h y luego se trataron con etanol anhidro durante 15 min para mejorar su insolubilidad.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir péptidos proendoteliales conjugados a polímero de recubrimiento del injerto e incluir valores alternativos de voltaje, tasa de inyección, distancia de la aguja al colector y RPM de las etapas de electrohilado como en el D3 en el método de D4, para así llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 16.

Por último, el Despacho indica que las Reivindicaciones dependientes 17 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la Reivindicación 16, aporte nivel inventivo al método, por lo cual también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, la Reivindicación 1 ahora se encuentra dirigida a un injerto vascular regenerativo que comprende:

a) una estructura tubular multicapa porosa biodegradable conformada por una capa externa y una capa interna; y

b) un recubrimiento polimérico con un péptido proendotelial conjugado, que se ubica en una superficie interior de la estructura tubular;

en donde cada capa de la estructura tubular multicapa porosa biodegradable comprende un primer polímero biodegradable que se selecciona del grupo que comprende poli(éster-uretano)urea (PEUU), policaprolactona (PCL) y polihidroxialcanoatos (PHA), y un segundo polímero biodegradable, que comprende colágeno;

en donde el porcentaje de porosidad de la capa externa está entre 65% y 30%, con un diámetro de poro promedio entre 55 μm y 23 μm y el porcentaje de porosidad de la capa interna está entre 1% y 10%, con un diámetro de poro promedio entre 6 μm y 18 μm ;

en donde la capa externa de la estructura tubular biodegradable tiene una proporción del primer polímero frente al segundo polímero entre 92:8 y 98:2; y

en donde la capa interna de la estructura tubular biodegradable tiene una proporción del primer polímero frente al segundo polímero entre 72:28 y 78:22.

Por su parte, la nueva Reivindicación 10 se encuentra dirigida a un método para producir el injerto vascular regenerativo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el método comprende las etapas de:

- a) fabricar un recubrimiento polimérico funcionalizado con un péptido proendotelial conjugado;
- b) preparar dos mezclas de un primer polímero biodegradable (P1) y un segundo polímero biodegradable (P2), en donde P1 se selecciona del grupo que comprende poli(éster-uretano)urea (PEUU), policaprolactona (PCL) y polihidroxiálcanoatos (PHA) y P2 es un polímero que comprende colágeno, en donde la primera mezcla tiene una proporción P1:P2 entre 72:28 y 78:22, y la segunda mezcla tiene una proporción P1:P2 entre 92:8 y 98:2;
- c) electrohilar el recubrimiento de la etapa a) a un voltaje entre 5 kV a 8 kV, una tasa de inyección entre 0,5 mL/h a 1,8 mL/h, una distancia aguja-colector entre 11 cm a 12 cm y una velocidad de 800 RPM a 1500 RPM durante 45 min a 75 min;
- d) electrohilar la primera mezcla sobre el recubrimiento polimérico de la etapa c) a un voltaje entre 4 kV a 6 kV, una tasa de inyección entre 0,5 mL/h a 1,5 mL/h, una distancia aguja-colector entre 10 cm a 12 cm y una velocidad de 200 RPM a 300 RPM durante 45 min a 75 min;
- e) electrohilar la segunda mezcla sobre la primera mezcla a un voltaje entre 6 kV a 9 kV, una tasa de inyección entre 2 mL/h a 3,5 mL/h, una distancia aguja-colector entre 10 cm a 12 cm y una velocidad de 200 RPM a 300 RPM durante 45 min a 75 min;
- f) sumergir la estructura multicapa electrohilada obtenida en la etapa e) en una solución con entrecruzante a una concentración entre 10% y 25% v/v en agitación entre 10 RPM y 50 RPM durante 12 a 24 horas; y
- g) sumergir el injerto vascular obtenido en la etapa f) en una solución de ácido glutámico a concentración entre 3% y 10% p/v, en una relación gramos de injerto:mL de ácido glutámico de 1 g:50 mL durante 24 horas en agitación entre 20 RPM y 100 RPM.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC. En particular, la Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valores y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen*

relaciona la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución””⁵ (Subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que debe ser del mismo campo técnico de la invención, además, menciona una función, propósito, problema a resolver o actividad semejante al de la invención y suele ser el que tiene más características en común con la invención”*.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D4 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Al respecto, vale la pena destacar que D4 divulga métodos para la generación de injertos para el tratamiento de distintas enfermedades, los cuales comprenden un andamio electrohilado formado a partir de nanofibras que comprenden una mezcla de un polímero sintético biodegradable y un biopolímero.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

Teniendo en cuenta el nuevo alcance de la Reivindicación 1, me permito señalar que el injerto reclamado se diferencia de aquel divulgado en D4 no solo por la presencia de péptidos proendoteliales; sino también porque cada capa comprende una mezcla de un primer y un segundo polímero en proporciones específicas y diferenciadas entre la capa externa y la capa interna, así como un tamaño de poro y un porcentaje de porosidad particulares. Al respecto, cabe resaltar que D4 ni siquiera ofrece una enseñanza o sugerencia sobre el tamaño de poro o el porcentaje de porosidad del injerto allí descrito.

De manera similar, el método reivindicado presenta varias diferencias frente al método divulgado en D4, tales como la fabricación previa de un recubrimiento polimérico funcionalizado con un péptido conjugado; la preparación de dos mezclas distintas de polímeros biodegradables con proporciones P1:P2 diferenciadas y delimitadas dentro de rangos específicos (72:28-78:22 y 92:8-98:2); la aplicación secuencial de dichas mezclas

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2023. Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 5.7.4.1.

mediante etapas de electrohilado diferenciadas, cada una con condiciones específicas de voltaje, tasa de inyección, distancia aguja-colector y velocidad de rotación; y la etapa de entrecruzamiento para consolidar las interfases entre capas. De hecho, aunque D4 se refiere de forma general a injertos con múltiples capas, no proporciona enseñanzas o sugerencias relacionadas con las etapas necesarias para producir tales injertos, ni mucho menos las condiciones y parámetros involucrados en la formación de cada capa y su ensamblaje para formar el injerto.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

A simple vista, se podría concluir que las diferencias señaladas anteriormente no son relevantes y corresponden a la simple adición de elementos o intercambio de componentes. Sin embargo, dichas diferencias estructurales son vitales en la solución de al menos un problema técnico de la presente invención. Adicionalmente, las diferencias antes señaladas conducen a efectos técnicos que no se derivan de manera obvia del arte previo citado. En particular, como se detalla en el Ejemplo 2 del Capítulo Descriptivo, la configuración multicapa con proporciones diferenciadas de P1:P2 permite que el injerto reclamado exhiba rangos de operación mecánica comparables a los de la arteria nativa, garantizando estabilidad bajo condiciones fisiológicas. Asimismo, las pruebas de hemocompatibilidad detalladas en el Ejemplo 4 demostraron que los injertos vasculares reivindicados presentan porcentajes de hemólisis inferiores al 5% y baja agregación plaquetaria (véase Figura 13 de la solicitud). Por su parte, los ensayos de citocompatibilidad (Ejemplo 5) revelaron la capacidad del injerto para sostener la viabilidad y maduración de células proendoteliales en comparación con injertos comerciales (véanse Figuras 16A-B de la solicitud).

Los anteriores resultados no son fortuitos ni obedecen a una mera agregación de componentes conocidos, sino que responden a una configuración estructural deliberadamente diseñada. Al respecto, es importante señalar que el injerto vascular objeto de la presente solicitud incorpora un diseño con una intencionalidad funcional específica que no se encontraba contemplada en el estado de la técnica al momento de la radicación de la presente solicitud. Dicha intencionalidad puede resumirse en los siguientes aspectos: (i) la configuración de una superficie luminal con baja porosidad y funcionalizada con un péptido proendotelial para favorecer la adhesión y expansión selectiva de células endoteliales; (ii) la definición de una capa externa con mayor porosidad destinada a permitir la infiltración celular desde la región adventicia; y (iii) la distribución diferenciada de polímeros biodegradables entre capas internas y externas, permitiendo un balance entre estabilidad mecánica y degradación progresiva del injerto.

Con respecto al método reclamado, la caracterización morfológica y microscópica descrita en el Ejemplo 3 reveló que las etapas definidas en la Reivindicación 10 permitieron obtener, concentraciones diferenciales del segundo polímero biodegradable en cada capa (Figura 10B de la solicitud), así como una porosidad gradualmente creciente desde la parte interna hacia el exterior del injerto (véase Figura 9C de la solicitud), en donde el tamaño de poro es menor en las capas más internas y aumenta hacia las capas externas (véase Figura 11B de la solicitud).

Sumado a lo anterior, me permito destacar que el Solicitante realizó ensayos experimentales adicionales, los cuales me permito presentar a continuación. Al respecto, cabe resaltar que la presentación de información experimental adicional es permitida por el Manual Andino para el Examen de Patentes (en adelante, MAP), el cual establece que “*ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano*”⁶ (énfasis añadido). Asimismo, valga la pena señalar que la información adicional no corresponde a una ampliación de materia, toda vez que la misma se presenta para demostrar los efectos técnicos de la invención, más no para que sea incluida en el Capítulo Descriptivo.

En este punto, resulta relevante destacar que la literatura científica previa a la fecha de presentación ya había identificado que los injertos vasculares obtenidos mediante ingeniería de tejidos enfrentaban desafíos asociados a la interacción sangre-material, incluyendo adsorción proteica no selectiva, activación plaquetaria y desencadenamiento de respuestas inflamatorias tempranas que comprometían la estabilidad del injerto (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2021 - Anexo 1)⁷. Asimismo, se habían descrito fenómenos de fracaso tardío de los injertos relacionados con inflamación persistente, fibrosis perivascular, hiperplasia intimal y desbalance entre degradación del biomaterial y regeneración tisular (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2022 - Anexo 2)⁸.

⁶ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino para el Examen de Patentes. 2022. Sección 11.9 (Información complementaria y ejemplos comparativos).

⁷ Rodríguez-Soto, M.A., *et al.* 2021. Failure Analysis of TEVG's I: Overcoming the Initial Stages of Blood Material Interaction and Stabilization of the Immune Response. *Cells*; 10:3140. doi:10.3390/cells10113140.

⁸ Rodríguez-Soto, M.A., *et al.* 2022. Failure Analysis of TEVG's II: Late Failure and Entering the Regeneration Pathway. *Cells*; 11:939. doi:10.3390/cells11060939.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Solicitante realizó ensayos experimentales adicionales dirigidos a caracterizar la hemocompatibilidad, la respuesta celular, las propiedades mecánicas y el perfil de degradación del injerto vascular regenerativo.

En particular, el Solicitante evaluó la superficie interior de la estructura tubular provista del recubrimiento polimérico funcionalizado con un péptido proendotelial conjugado y realizó ensayos de adsorción proteica, agregación plaquetaria, activación plaquetaria y pruebas de coagulación en sangre total (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2023 - Anexo 3)⁹. Los ensayos realizados permitieron evidenciar una disminución significativa de la agregación y activación plaquetaria en comparación con superficies no funcionalizadas, así como porcentajes de hemólisis inferiores al 5%.

De manera complementaria, el Solicitante realizó estudios *in vitro* sobre la capa interna y evaluó la adhesión, proliferación y comportamiento funcional de células endoteliales (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2024 - Anexo 4)¹⁰. Los resultados evidenciaron mayor adhesión celular y un comportamiento compatible con endotelización funcional en comparación con superficies sin funcionalizar, observándose expresión de marcadores asociados a fenotipo endotelial y producción de óxido nítrico.

Asimismo, se evaluó la respuesta inflamatoria y la polarización macrofágica frente a las configuraciones analizadas (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2024), evidenciándose una modulación de la respuesta celular con transición hacia perfiles asociados a procesos regenerativos, en contraste con los estados proinflamatorios persistentes descritos en la literatura asociados a fracaso del injerto (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2021; Rodríguez-Soto, *et al.*, 2022).

Por otra parte, la caracterización morfológica confirmó la presencia de una capa interna con menor porosidad y menor diámetro de poro promedio en comparación con la capa externa, verificando el gradiente estructural definido en las reivindicaciones (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2024). De otro lado, los ensayos mecánicos de tracción evidenciaron que las proporciones P1:P2 definidas permitieron mantener soporte estructural adecuado y comportamiento elástico controlado, preservando simultáneamente la arquitectura porosa multicapa (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2024).

⁹ Rodríguez-Soto, M.A., et al. 2023. Polyester urethane urea (PEUU) functionalization for enhanced anti-thrombotic performance: advancing regenerative cardiovascular devices through innovative surface modifications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 11:1257778. doi:10.3389/fbioe.2023.1257778.

¹⁰ Rodríguez-Soto, M.A., et al. 2024. Redefining vascular repair: revealing cellular responses on PEUU-gelatin electrospun vascular grafts for endothelialization and immune responses on *in vitro* models. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 12:1410863. doi:10.3389/fbioe.2024.141086.

Finalmente, los estudios de degradación bajo condiciones controladas evidenciaron una degradación progresiva del material, manteniéndose la integridad estructural durante las fases iniciales de evaluación (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2024). Este comportamiento es consistente con la combinación de polímeros biodegradables y con sus proporciones diferenciadas entre la capa interna y la capa externa, y resulta relevante a la luz de los mecanismos de desbalance entre degradación y regeneración tisular descritos previamente en la literatura (Rodríguez-Soto, *et al.*, 2022).

D. Deducir el problema técnico objetivo

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo *modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?*”

En vista de lo anterior, considero que el problema técnico que resuelve el injerto vascular regenerativo reclamado es: *¿Cómo modificar el injerto vascular divulgado en D4 para proporcionar un injerto que combine estabilidad mecánica bajo condiciones fisiológicas de flujo pulsátil, adecuada hemocompatibilidad, modulación de interacciones sangre-material y capacidad de favorecer la viabilidad y maduración de células proendoteliales?*

Por su parte, el problema técnico asociado con el método reclamado es: *¿Cómo adaptar el método de D4 para generar un injerto vascular regenerativo de dos capas, en donde la capa externa sea menos porosa que la capa interna?*

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios

aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este sentido, el objetivo de este punto del análisis de nivel inventivo es: (i) determinar la existencia o inexistencia de indicaciones en el arte previo más cercano que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a modificar dicho arte previo para alcanzar los resultados que se alcanzan en la invención; y (ii) determinar si hay un segundo documento que aporte tales indicaciones o motivaciones faltantes en el arte previo más cercano y que, nuevamente, conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a modificar dicho arte previo para solucionar el problema técnico objetivo.

En el presente caso, como se demostró anteriormente, D4 no enseña ni sugiere un injerto vascular regenerativo que comprenda todas las características técnicas definidas en la Reivindicación 1, por lo que la persona medianamente versada en la materia no llegaría de manera inmediata e inevitable a la solución planteada en la presente solicitud a partir de las enseñanzas de dicho documento por sí solo.

Ahora bien, para superar las deficiencias del arte previo más cercano, el Despacho cita a D3 como documento complementario. Al respecto, cabe señalar que D3 corresponde a un artículo de investigación que divulga injertos vasculares electrohilados basados en la combinación de polímeros biodegradables, así como metodologías para su preparación. Si bien este documento sugiere la inclusión de péptidos proendoteliales en la superficie interna del injerto, **no proporciona enseñanza alguna que conduzca de manera obvia y evidente a las proporciones de P1:P2 ni a las características de porosidad (tamaño de poro y porcentaje de porosidad) requeridas por el injerto de la presente solicitud**. Asimismo, D3 no proporciona las enseñanzas necesarias para diseñar una metodología de preparación de un injerto vascular que conduzcan inequívocamente al método de la presente solicitud.

Así las cosas, incluso la combinación de enseñanzas de D4 y D3 no sería suficiente para obtener la solución técnica planteada por el Solicitante y reclamada en las reivindicaciones. Es más, incluso si este fuera el caso, la persona medianamente versada en la materia **no** podría predecir de manera razonable que un injerto vascular regenerativo tal como se define en la Reivindicación 1 conduciría a los efectos técnicos observados por el Solicitante, y no a otros.

Lo anterior también aplica para el método de la Reivindicación 10, ya que ni D4 ni D3 proporcionan las enseñanzas necesarias para obtener un proceso de obtención de un injerto vascular regenerativo con todas las etapas, condiciones y parámetros allí definidos, y además

determinar *a priori* (i.e. sin necesidad de experimentación adicional exhaustiva) que ese conjunto de etapas conducirían a injertos viables que además presentarían una porosidad gradualmente creciente desde la parte interna hacia la parte externa del injerto, con un tamaño de poro menor en las capas más internas y mayor en las capas externas.

iii) Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹¹.

En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, toda vez que la persona medianamente versada en la materia que partiera de los documentos citados por el Despacho (individualmente o en combinación) no llegaría de manera obvia e inequívoca a obtener los el injerto vascular regenerativo reivindicado (o su respectivo método de preparación) con todas sus características técnicas estructurales. Asimismo, ni D4 ni D3 le permitirían a dicha persona tener una expectativa razonable de que el injerto o el método reclamado exhibiría los efectos técnicos demostrados por el Solicitante. Por el contrario, dicha persona se hubiese visto forzada a recurrir a **experimentación adicional exhaustiva** para establecer los efectos técnicos asociados a dichos productos y procesos.

iv) Además de lo anterior, es importante resaltar que el análisis del nivel inventivo no se debe basar únicamente en si el invento es “*mejor*” o “*mejorado*” en relación con el arte previo, sino en si éste se habría podido derivar directamente del mismo. De hecho, tal requerimiento es contrario al estándar de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “*no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*” (subrayado añadido), no que sea mejor o mejorada. Igualmente, con respecto a este requisito, el MAP indica que “*La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica **no es un criterio absoluto** para reconocer o no un nivel inventivo*”¹² (énfasis añadido).

Así, el estándar previsto para el nivel inventivo (que la invención no sea directa y evidentemente derivable del arte previo) se cumple completamente en el presente caso puesto

¹¹ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino para el Examen de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.

¹² *Ibidem*. Sección 11.3.

que, como se ha demostrado, la persona medianamente versada en la materia no habría podido obtener la invención de manera obvia a partir del arte previo citado, ni tampoco podría tener una expectativa razonable sobre sus efectos técnicos asociados. Por todo lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo del injerto vascular regenerativo reclamado sea reconocido.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que las observaciones presentadas por el Despacho en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional;
- Anexo 1 - Rodríguez-Soto, *et al.* (2021);
- Anexo 2 - Rodríguez-Soto, *et al.* (2022);
- Anexo 3 - Rodríguez-Soto, *et al.* (2023);
- Anexo 4 - Rodríguez-Soto, *et al.* (2024).