

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0004284

Solicitud de Patente de Invención titulada: “BIO-NANOCOMPUESTO QUE CONTIENE ÓXIDO METÁLICO COMO SUSTRATO, AMINO ORGANOSILANO COMO ENLAZANTE, UN DIALDEHIDO COMO AGENTE ENTRECruzante Y UN AGENTE DE NUCLEACIÓN”

Solicitante: UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

Nuestra Ref.: P2022/000065

RESPUESTA AL OFICIO No. 13175,
NOTIFICADO EL 15 DE AGOSTO DE 2025
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter 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. a- 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 al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 19 de febrero de 2025. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 y 3;
- la Reivindicación 1 se limita de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3;
- las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 y 6, respectivamente;
- en la Reivindicación 4 se introducen las siguientes limitaciones:

- se incorporan los enlazantes y entrecruzantes de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3;
- se incluyen las concentraciones del enlazante y entrecruzante, lo cual encuentra soporte en la página 10, líneas 28 a 30, y en la página 11, líneas 6 a 8 del Capítulo Descriptivo;
- se reemplaza la expresión “*un medio solvente*” por “*agua ultrapura o agua desionizada*”, lo cual encuentra soporte en la página 13, línea 30 y página 14, línea 5 del Capítulo Descriptivo;
- se ajusta la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con los anteriores cambios.

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, corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 4 y 5 no son concisas porque las definiciones de “*óxidos metálicos*”, “*enlazante o linker de un amino organosilano*”, “*un agente entrecruzante*” “*crosslinker de dialdehído*”, “*agente de nucleación de hielo*”, “*proteína INA*”, “*solvente de base acuosa*” y “*enlazante amino organosilano*”, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección;
- la Reivindicación 4 reclama un procedimiento que no describe las condiciones técnicas esenciales que caracterizan cada etapa del procedimiento, como la concentración del entrecruzante, temperatura y tiempo. Adicionalmente, no es claro a que se refiere con “*un medio solvente*”.

b- i) En respuesta, me permito respetuosamente llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones incorporadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, adjunto al presente escrito, tal como se indicó en el primer punto de este memorial. En particular, frente a las observaciones relativas a la supuesta falta de concisión de la Reivindicación 1, me permito señalar que, con el único propósito de facilitar el trámite, se introdujo una drástica limitación en la definición del enlazante o *linker* de amino

organosilano, restringiéndolo a 3-aminopropil trietoxisilano (APTES) o aminopropil trimetoxisilano (APTMS), de acuerdo con la antigua Reivindicación 2. De igual forma, el agente entrecruzante o *crosslinker* de dialdehído fue limitado a glutaraldehído, succinaldehído o glioxal, conforme a la antigua Reivindicación 3. Con lo anterior, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con la supuesta falta de concisión y excesiva amplitud de la Reivindicación 1.

ii) De manera análoga, dichas limitaciones fueron introducidas en la Reivindicación 4, la cual fue adicionalmente limitada al sustituirse la expresión “*un medio solvente*” por “*agua ultrapura o agua desionizada*”. Asimismo, se incorporó la siguiente definición: “*en donde la concentración del enlazante de amino organosilano de la etapa b) es entre entre 10^{-24} moles/nm² y 10^{-20} moles/nm²; y en donde la concentración molar del entrecruzante de dialdehído de la etapa c) es igual a la del enlazante de amino organosilano de la etapa b).*”. Con ello, la Reivindicación 4 establece de forma precisa las concentraciones de los componentes esenciales del método, eliminando cualquier posible ambigüedad o falta de concisión. En consecuencia, considero plenamente superadas las observaciones relacionadas con la amplitud o falta de claridad de la Reivindicación 4.

Sin perjuicio de lo anterior, y en cuanto a la solicitud del Despacho de incluir parámetros operativos como las condiciones exactas de temperatura y tiempo, considero que tal requerimiento es excesivo, ya que dichos elementos **no** son **elementos esenciales** de la invención, sino que corresponden a condiciones técnicas estándar, ampliamente conocidas por cualquier persona medianamente versada en la materia, las cuales pueden ser ajustadas dentro de márgenes razonables sin afectar la implementación ni los resultados del método reivindicado, y cuya inclusión, de hecho, **sí** limitaría de forma indebida e injustificada el alcance de protección al que el inventor tiene derecho.

Esto cobra aún mayor relevancia si se tiene en cuenta que la materia reivindicada ya fue drásticamente limitada, incorporando concentraciones definidas y restringiendo el alcance del método a un conjunto muy reducido y específico de enlazantes (APTES y APTMS) y entrecruzantes (glutaraldehído, succinaldehído y glioxal), prácticamente acotando el alcance de protección a las modalidades descritas en los ejemplos experimentales. De esta forma, la materia reclamada es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. Por lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho reconsiderar la objeción relacionada a la luz de las limitaciones introducidas.

iii) Ahora bien, en lo que concierne a las expresiones “*agente de nucleación de hielo*” y “*proteína INA*”, es relevante recordar que el Capítulo Descriptivo y el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas con conocimientos medios en el campo técnico de la invención, las cuales están en total capacidad de comprender el significado y alcance de tales expresiones. Así, dicha persona entendería sin dificultad que tales expresiones son alusivas a ciertas modalidades de la invención las cuales simplemente representan el tipo de molécula que cumple cada una de las funciones detalladas en las Reivindicaciones 1 y 4 dentro del bio-nanocompuesto reclamado. En efecto, ambos términos son reconocidos y ampliamente utilizados en el área de la biotecnología y la ciencia de materiales, por lo que resultan claras y delimitadas para una persona medianamente versada en la materia.

En primer lugar, el término “*proteína INA*” (Ice Nucleation Active protein) no es un concepto vago ni ambiguo, sino una categoría molecular bien definida, que hace referencia a proteínas derivadas de la membrana celular de bacterias de las especies *Pseudomonas syringae*, *Pseudomonas viridiflava* o *Erwinia herbicola*, como de hecho, se define en la Reivindicación 1. Estas proteínas se caracterizan por poseer dominios repetitivos altamente conservados capaces de organizar moléculas de agua en una orientación favorable para la nucleación de cristales de hielo. Por tanto, una persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de reconocer sin dificultad qué estructuras y secuencias corresponden a una proteína INA y, en consecuencia, qué moléculas están comprendidas dentro de dicho término, las cuales además comprenden un número finito de opciones. De igual modo, el concepto de “*agente de nucleación de hielo*” tampoco es genérico, sino que designa en este caso específico a la proteína INA como se establece en la Reivindicación 1.

Debe resaltarse que, en el marco del presente desarrollo, ambas expresiones no se emplean de manera especulativa ni abierta, sino en un sentido técnico y concreto, sustentado en el conocimiento del campo técnico y en el concepto inventivo del desarrollo. Más aún, el alcance de la invención no depende de identificar una secuencia de aminoácidos particular o una estructura cristalográfica específica, sino de reproducir la función biológica característica de las proteínas INA dentro del bio-nanocompuesto. Por consiguiente, exigir una definición adicional o una delimitación estructural más estricta equivaldría a imponer un nivel de detalle innecesario y excesivo, en tanto lo relevante es que la materia sea comprensible, no que se repita o redefina lo que ya es parte del conocimiento general de la persona medianamente versada en la materia.

Finalmente, vale la pena señalar que el concepto inventivo del bio-nanocompuesto reside precisamente en la integración funcional del agente de nucleación de hielo (la proteína INA) con los demás componentes presentes en el mismo bio-nanocompuesto, lo cual constituye el aporte técnico diferencial. Por ello, limitar aún más la definición de dichas expresiones no solo es improcedente, sino que restringiría injustificadamente la protección de un concepto técnico cuya comprensión está perfectamente al alcance de la persona medianamente versada en la materia.

Adicionalmente, en este punto llamo la atención del Despacho sobre lo establecido en el Artículo 51 de la Decisión 486, en relación con la claridad de las reivindicaciones, la cual, establece el mencionado artículo, no podrá analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas y la manera en que los términos son utilizados a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud:

Artículo 51.- El **alcance de la protección** conferida por la patente **estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos**, o en su caso, el material biológico depositado, **servirán para interpretarlas** (énfasis fuera de texto).

Así, el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho alcance. En este sentido, la divulgación de la solicitud debe ser considerada en su totalidad.

En este caso, y contrario a la opinión del Despacho, las expresiones “*proteína INA*” y “*agente de nucleación de hielo*” son perfectamente claras para cualquier persona medianamente versada en la materia y cuentan además con la debida definición en el Capítulo Descriptivo de la solicitud. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia comprendería claramente los límites del concepto inventivo desarrollado, en el entendido, además, de que el campo técnico de esta solicitud corresponde a personas con conocimientos medios en el área de la química, para quienes estas expresiones no escapan de manera alguna al alcance de su entendimiento y de su conocimiento general. Por lo anterior, considero que las expresiones señaladas son claras y la objeción correspondiente debería ser retirada.

iv) Además, vale la pena recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no

haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dichas expresiones además de ser completamente válido únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar aún más la definición de la proteína INA, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los componentes 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. Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

De esta manera, y a la luz de las drásticas limitaciones realizadas, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de la materia divulgada e ilustrada en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance de la protección reclamada expresada en las reivindicaciones, resulta completamente claro para

cualquier persona medianamente versada en la materia y los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona.

v) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho considera 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, porque en los ejemplos no se evidencia el porcentaje de cada componente en la composición y el paso a paso para obtener un componente. Adicionalmente, en el método no es claro el autoensamblaje del bio-nanocompuesto.

Por otra parte, señala que la unidad de medida temperatura encontrada en la pág. 19 línea 13, no corresponden a las establecidas por el Sistema Internacional de Unidades, por lo cual solicita hacer las conversiones respectivas a Kelvin (K).

Adicionalmente, el Despacho insiste en que existen inconsistencias en la pág. 24 del Capítulo Descriptivo, pues se menciona que la cámara de enfriamiento está a 4°C, pero la temperatura del liofilizador es -1,1°C, por lo que la temperatura no es correcta. En la pág. 31 se menciona una temperatura de -1,1°C. Asimismo, señala que existen inconsistencias entre dibujos, en la figura 5 y la descripción en la página 7, pues no se divulga claramente las unidades de tiempo y temperatura, dado que se menciona unidades en minutos en el eje X y temperatura en el eje Y, pero en la pág. 7 se menciona que el experimento se realiza durante un minuto a 23°C.

b- i) En primer lugar, respecto a la observación del Despacho sobre la unidad de medida de temperatura en la página 19, línea 13, me permito presentar la hoja sustituta de la página 19 anexa al presente memorial, en donde se ajustó la temperatura de acuerdo con la escala Kelvin (K), conforme a la solicitud del Despacho, con el único propósito de mantener consistencia con el Sistema Internacional de Unidades.

ii) En cuanto a la objeción relacionada con la falta de porcentajes de los componentes en los ejemplos o del paso a paso para obtener el bio-nanocompuesto, el Solicitante no comprende la insistencia del Despacho en esta objeción. En primer lugar, es necesario puntualizar que en ninguna parte del Capítulo Reivindicatorio se reclaman porcentajes, ni existe requisito legal alguno que imponga la obligación de expresar las concentraciones de los componentes en tales términos, por lo cual esta solicitud parece obedecer a una arbitrariedad injustificada del Despacho.

Más aún, y contrario a lo que sostiene el Despacho, los Ejemplos 2 y 3 describen con suficiente detalle el procedimiento de obtención del bio-nanocompuesto, incluyendo las cantidades exactas de cada componente en miligramos, así como las condiciones experimentales empleadas. Dicha información es más que suficiente para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir el método sin dificultad, utilizando instrumentos básicos de laboratorio y siguiendo las instrucciones indicadas.

Sorprende, por tanto, que el Despacho pase por alto que expresar las cantidades en miligramos no limita la comprensión ni la reproducibilidad del método, ya que convertir estos valores a porcentaje constituye una operación aritmética elemental que no requiere conocimiento especializado alguno. De hecho, pretender que la falta de porcentajes compromete la suficiencia del Capítulo Descriptivo equivale a desconocer el nivel de comprensión técnica mínimo esperado de una persona medianamente versada en la materia, lo cual no resulta razonable ni coherente con los criterios de evaluación.

Adicionalmente, me permito señalar que de acuerdo con el MAP, una **invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones** que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y **no solo algunas modalidades particulares** reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **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 esta¹.

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina, Manual Andino para el Examen de patentes. 2022, Sección 3.1.2

En consecuencia, resulta evidente que el Capítulo Descriptivo es claro y divulga la invención de manera suficiente para que esta sea reproducida por una persona medianamente versada en la materia sin necesidad de experimentación adicional. Por lo tanto, respetuosamente solicito al Despacho que retire la objeción, o en caso de mantenerla, precise concretamente cuál sería el supuesto incumplimiento o qué norma concreta exigiría la inclusión de porcentajes para el caso concreto del desarrollo.

iii) Por otra parte, en relación con las observaciones sobre supuestas inconsistencias de temperatura o unidades en el Capítulo Descriptivo y en las Figuras, resulta necesario señalar que el Despacho parece haber pasado por alto las aclaraciones y correcciones ya presentadas oportunamente en el punto 4b del memorial de respuesta al primer examen de fondo.

En dicho documento se explicó de manera explícita que la **cámara de enfriamiento** y el **lioofilizador** son equipos distintos, con propósitos y condiciones de operación diferentes. La cámara de enfriamiento se utiliza para estabilizar las muestras a 4°C, mientras que el lioofilizador opera a -1,1 °C durante el proceso de secado por sublimación. No existe, por tanto, contradicción alguna entre ambas temperaturas, ya que corresponden a etapas diferentes dentro del procedimiento experimental.

En cuanto a la Figura 5, también se indicó y corrigió expresamente la unidad de tiempo en el eje X, reemplazando “minutos (min)” por “segundos (s)” para reflejar con precisión el experimento descrito. La figura corregida fue anexada junto con su respectiva explicación en el memorial anterior, como puede verificarse en el expediente.

Resulta entonces preocupante que el Despacho insista nuevamente en las mismas observaciones, pues ello evidencia que las respuestas y correcciones presentadas no fueron revisadas con el detenimiento necesario. Esta reiteración no solo carece de fundamento, sino que además genera una dilatación innecesaria del trámite, forzando al Solicitante a invertir tiempo, esfuerzo y recursos en atender observaciones que ya han sido completamente resueltas.

En consecuencia, se solicita respetuosamente al Despacho retirar las objeciones reiteradas, en tanto fueron plenamente subsanadas y constan en el expediente. Asimismo, respetuosamente solicito que las futuras observaciones, en caso de que las haya, se emitan sobre aspectos efectivamente pendientes de análisis, evitando así prolongar injustificadamente el proceso y desgastar los recursos del Solicitante.

iv) Ahora bien, en relación con la objeción del Despacho sobre el uso del término *autoensamblaje* y la supuesta falta de claridad en su aplicación dentro del método, según la cual una persona medianamente versada en la materia tendría que recurrir a experimentación excesiva para reproducirlo, como se ha reiterado, y como también se explicó en la respuesta al primer examen de fondo, conviene reiterar que tanto el Capítulo Reivindicatorio como el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas con conocimientos medios en la materia, en este caso, profesionales del área de la química o la biotecnología, plenamente capacitados para comprender el concepto de *autoensamblaje* y su comportamiento en sistemas de bio-nanocompuestos.

El término “*autoensamblaje*” (o “*autoensamblado*”) describe un proceso ampliamente conocido en el campo técnico, mediante el cual moléculas o macromoléculas se **organizan espontáneamente en estructuras ordenadas y estables**, impulsadas principalmente por interacciones no covalentes, tales como puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, hidrofóbicas o de Van der Waals. Estas interacciones generan la formación de redes o complejos estructurados sin necesidad de intervención externa ni de pasos experimentales adicionales más allá de los descritos, en el presente caso, tanto en el Capítulo Descriptivo como en la Reivindicación 4. Tal como señalan Yadav *et al.* “*El autoensamblaje es la disposición molecular espontánea de las entidades desordenadas de las moléculas en estructuras ordenadas que resultan de **interacciones locales específicas entre los propios componentes***”² (mi traducción, énfasis y resaltado).

En el presente caso, el fenómeno de autoensamblaje ocurre de manera natural y espontánea bajo las condiciones experimentales ya descritas en el método reivindicado y en los ejemplos. La proteína INA, cuyos dominios de superficie poseen grupos funcionales capaces de establecer enlaces reversibles con aldehídos, se inmoviliza directamente sobre el agente entrecruzante de dialdehído, el cual, a su vez, ya se encuentra anclado sobre el enlazante de amino organosilano. No obstante, vale la pena señalar que aunque del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia, se inferiría que el autoensamblaje daría lugar generalmente a enlaces “débiles”, no covalentes, de tipo fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas o hidrofóbicas, de manera sorprendente, los inventores desarrollaron un proceso donde el autoensamblaje que ocurre de manera

² Yadav S, Sharma AK and Kumar P (2020) Nanoscale Self-Assembly for Therapeutic Delivery. Front. Bioeng. Biotechnol. 8:127. doi: 10.3389/fbioe.2020.00127

espontánea una vez seguidos los pasos descritos en la Reivindicación 4 y en los ejemplos, lleva a la formación de **enlaces covalentes** entre la proteína INA y el entrecruzante.

Tal como se describe en el Capítulo Descriptivo, “*el método se lleva a cabo mediante una técnica de autoensamblaje o andamiaje molecular que inmoviliza cada uno de los elementos que lo conforman, para proporcionar una estructura que tiene una orientación específica que le permite cumplir su función. Es fundamental que la química de superficie que se usa (proceso de autoensamblaje) se haga en un orden específico dadas las características químicas estructurales particulares de cada uno de los elementos que conforman el bio-nanocompuesto, en donde las concentraciones puntuales permiten que la construcción que resulta del proceso de autoensamblaje ocurra de manera **espontánea** y quede organizada, en términos de garantizar que la estructura del bio-nanocompuesto al final del proceso sea con alta probabilidad la misma cada vez que se obtiene. La inmovilización de los elementos se lleva a cabo gracias a la naturaleza química específica de cada uno de ellos, tal y como se describe en el bio-nanocompuesto”* (p. 12, l 32 – p. 13, l 14; énfasis y subrayado fuera del texto). Es decir que una vez finalizada la etapa (c) del método, ya **se obtiene el bionanocompuesto autoensamblado**, sin requerir pasos adicionales, ni ajustes específicos, ni intervención externa adicional alguna.

Por tanto, si una persona medianamente versada en la materia siguiera paso a paso el procedimiento descrito, comprobaría que el bio-nanocompuesto se autoensambla de manera espontánea en el entorno químico definido por el propio método. En ningún caso sería necesario recurrir a experimentación adicional, y mucho menos “*excesiva*”, para obtener el resultado descrito. De acuerdo con lo anterior, considero que el fenómeno de autoensamblaje está suficientemente respaldado por el Capítulo Descriptivo y por el propio conocimiento común en el campo técnico, por lo cual considero superada la objeción al respecto. Insistir en lo contrario implicaría desconocer principios elementales de química de superficies, interacciones moleculares y autoensamblaje supramolecular, ampliamente conocidos por cualquier persona medianamente versada en la materia.

v) Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud divulga suficientemente la invención, y es totalmente compatible con el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo establece el Artículo 28 de la Decisión 486.

3. a- i) El Despacho insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de la patente US7700718 (D1) y el artículo

“Enhancement of the catalytic activity and stability of immobilized aminoacylase using modified magnetic Fe₃O₄ nanoparticles”³.

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga un material que tiene actividad de nucleación de hielo o actividad para promover la congelación. D1 describe un vehículo sobre el cual se inmovilizan polipéptidos para promover la congelación de agua o una sustancia hidratada. El Despacho añade que es un vehículo sobre el cual se integran e inmovilizan polipéptidos que tiene cadenas laterales para unirse a cadenas de agua en las superficies moleculares de los polipéptidos y un vehículo sobre el cual se integran e inmovilizan proteínas anticongelantes.

Para el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en incluir un sustrato de óxido de hierro y aluminio y un enlazante o linker de un amino organosilano que está directamente unido al sustrato. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que estas diferencias proporcionen un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un material con actividad de nucleación de hielo o actividad para promover la congelación ya había sido previsto en dicho documento.

Así, el Despacho formula el problema técnico como: *“¿Cómo modificar bio-nanocompuesto conocido en D1 para proporcionar otro producto alternativo?”* Sin embargo, según el Despacho, el incluir un sustrato de óxido de hierro y aluminio y un enlazante o linker de un amino organosilano que está unido directamente al sustrato, ya está divulgado en D3 que se refiere a nanopartículas de hierro Fe₃O₄ preparadas por coprecipitación y modificadas con 3-amonio propil trietoxi silano (APTES). En las nanopartículas se inmoviliza la enzima aminoacilasa mediante un enlace covalente.

Por lo tanto, el Despacho concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un enlazante o linker de un amino organosilano que está unido directamente al sustrato de D3 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que hay materiales que promueven la congelación del agua, esto se puede realizar, con un material de actividad de nucleación de hielo para producir hielo mediante la unión de polipéptidos a un transportador con cadenas laterales que se unen a

³ Feng, Junchen & Yu, Siran & Li, Jian & Mo, Ting & Li, Ping. (2015). Enhancement of the catalytic activity and stability of immobilized aminoacylase using modified magnetic Fe₃O₄ nanoparticles. Chemical Engineering Journal. 286. 10.1016/j.cej.2015.10.083.

moléculas de agua en las superficies moleculares de los polipéptidos en un soporte, o mediante la integración e inmovilización de proteínas anticongelantes en un soporte, dichas sustancias pueden actuar como sustancias que forman núcleos de hielo. Al usar dichas sustancias, se puede congelar agua o una sustancia hidratada mientras se eliminan gases o componentes distintos del agua, como los solutos contenidos en dicha agua o sustancia hidratada. D1 también menciona que el método para promover la congelación de agua o una sustancia hidratada se lleva a cabo integrando e inmovilizando proteínas anticongelantes tipo III derivadas de pescado en un soporte y haciendo que el soporte sobre el cual se inmovilizan las proteínas anticongelantes entre en contacto con el agua o una sustancia hidratada. Los métodos que se pueden utilizar es el método de reticulación de portador que utiliza un vehículo y polipéptidos o proteínas anticongelantes usando un compuesto que tiene 2 o más grupos funcionales, como glutaraldehído y un agente de acoplamiento de silano que tiene un grupo epoxi. D1 menciona que la inmovilización puede llevarse a cabo en un portador metálico, un portador hecho de un metal y un portador con una película metálica sobre la superficie de un sustrato (por ejemplo, un sustrato polimérico), portadores de oro, plata, cobre, platino, iridio, níquel y rutenio. Preferiblemente, se utiliza un portador con oro depositado sobre un sustrato de silicio. Cuando se forma una película metálica sobre la superficie de un sustrato, su espesor suele estar entre 100 Å y 2000 Å. Además, los sustratos con semiconductores como In₂O₃, CdS₂ y GaAs, o sustratos con películas delgadas de estos, también pueden ser portadores para la unión a los grupos tiol. D1 menciona que una proteína de nucleación de hielo derivada de *Pseudomonas syringae*, una bacteria que produce nucleación de hielo, es una proteína de membrana que comprende aproximadamente 1200 aminoácidos y está compuesta por tres regiones: una región N- terminal (hasta 19 kDa); una región central (hasta 94 kDa); y una región C-terminal (hasta 7 kDa). De estas tres regiones, la región central está compuesta por una secuencia repetitiva de aminoácidos característica, y se cree que dicha secuencia es un sitio que ejerce actividad de nucleación de hielo (col 2 línea 60-67).

De igual manera, en opinión del Despacho, D3 menciona que la aminoacilasa (EC 3.5.1.14) se inmovilizó mediante enlace covalente a nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (Fe₃O₄) modificadas con 3-amonio propil trietoxi silano (APTES). La concentración óptima de nanopartículas, las concentraciones de glutaraldehído, el tiempo de reticulación y el tiempo de inmovilización son de 8 mg/mL, 1,0%, 1 h y 1,5 h, respectivamente.

Adicionalmente el Despacho señala que las Reivindicaciones dependientes 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la Reivindicación 1, por lo cual se

considera que carece de nivel inventivo. D1 menciona un componente acuoso en una sustancia hidratada mientras se concentran componentes distintos del agua en dicha sustancia, donde el soporte sobre el que se inmovilizan las proteínas anticongelantes entra en contacto con la sustancia hidratada, congelando así el componente acuoso en la sustancia hidratada mientras se concentran componentes distintos del agua en dicha sustancia.

De igual manera el Despacho opina que el líquido refrigerante reclamado en las Reivindicaciones 5 a 6, no tiene nivel inventivo porque un líquido refrigerante y un solvente de base acuosa que consisten en agua glicerol y/o etanol, ya es sugerida en las anterioridades D1 y D3, y porque no hay evidencia del efecto logrado por el líquido refrigerante reivindicado.

ii) De manera similar, el Despacho analiza la Reivindicación 4 y concluye que esta carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, puesto que la diferencia con el documento más cercano (D1) corresponde a inmovilizar un entrecruzante de dialdehído sobre el enlazante inmovilizado en la etapa (b), pero esto ya había sido divulgado en D3.

Particularmente, el Despacho señala que D3 se refiere a un método de unión de aminoacilasa a las nanopartículas de magnetita donde se añaden diferentes concentraciones de solución de glutaraldehído, del 0,25 % al 2,0 % (v/v), a la solución, que se agitó durante distintos periodos de tiempo, de 30 min a 5 h, a 30 °C. El Fe_3O_4 -APTES-glutaraldehído se recogió mediante el imán permanente y se lavó tres veces con tampón de fosfato (0,1 mol/L, pH 7,0) para eliminar el glutaraldehído no reaccionado. Los complejos de Fe_3O_4 -APTES-glutaraldehído (concentración final de 8 mg/mL) se añadieron a la solución de aminoacilasa (concentración final de 3 mg/mL) para su inmovilización durante distintos periodos, de 15 minutos a 2 horas. Finalmente, las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 -aminoacilasa (también llamadas aminoacilasa inmovilizada) se separaron mediante un imán permanente.

Por lo tanto, el Despacho concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir inmovilizar un entrecruzante de dialdehído sobre el enlazante inmovilizado en la etapa b) del D3 en el método de D1, para así llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 4.

iii) Finalmente, en respuesta a nuestros argumentos del primer examen de fondo, el Despacho simplemente insiste en que D1 estudia materiales que promueven la congelación del agua mediante actividad de nucleación de hielo, lograda por la unión de polipéptidos a un transportador con cadenas laterales capaces de interactuar con moléculas

de agua. Afirma que el uso de partículas de óxidos como núcleos de hielo, facilitando la nucleación heterogénea a temperaturas más altas, es conocimiento general en el estado de la técnica, por lo que una persona medianamente versada en la materia habría hecho esa asociación a partir de D1. Además, menciona que D1 describe una proteína con las características de una INP (col. 2, líneas 57–67 de D1).

Asimismo, el Despacho argumenta que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1, es decir, la inclusión de un sustrato de óxido de hierro y aluminio con un enlazante aminoorganosilano, no genera un efecto técnico distinto, formulando como problema técnico objetivo la simple obtención de un producto alternativo al de D1.

Finalmente, el Despacho, si bien no incluye a D2 en su análisis, lo que da a entender que este documento ha sido superado, señala que D2 describe principios generales sobre inmovilización y los efectos de distintos tipos de enlaces, y que, finalmente de forma no relacionada con el argumento anterior, la combinación de D1 y D3, permite arribar de manera obvia a la invención reivindicada.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama un bio-nanocompuesto que comprende:

un sustrato de partículas de óxidos metálicos u óxidos de silicio con un tamaño entre el rango entre 100 nm y 500 µm;

un enlazante o linker de un amino organosilano seleccionado entre 3-aminopropil trietoxisilano (APTES) y aminopropil trimetoxisilano (APTMS);

un agente entrecruzante o crosslinker de dialdehído seleccionado entre glutaraldehído, succinaldehído y glioxal; y

un agente de nucleación de hielo que es una proteína INA;

en donde el sustrato de partículas de óxidos metálicos se selecciona del grupo que comprende óxidos de hierro y aluminio;

en donde la proteína INA se deriva de la membrana celular de bacterias de las especies *Pseudomonas syringae*, *Pseudomonas viridiflava* o *Erwinia herbicola*;

en donde el enlazante está directamente unido al sustrato, el agente entrecruzante está unido directamente al enlazante y la proteína INA está directamente unida al entrecruzante.

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 SIC⁴. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe*

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

hacerse un juicio de valor 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” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (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 se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito*”. Para el presente caso, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Particularmente, D1 corresponde a una patente estadounidense que describe un material con actividad de nucleación de hielo constituido por un vehículo en el que se inmovilizan polipéptidos para promover el congelamiento de agua o una sustancia acuosa. D1 describe la integración e inmovilización de polipéptidos que poseen cadenas laterales que se unen a las moléculas de agua en un vehículo. D1 menciona una lista de polipéptidos que se inmovilizan en el vehículo, que incluye oxidorreductasa, transferasa, lipasa, liasa, isomerasa, mioglobina, keratina, aminoácido sintasa, proteínas de membrana, metaloproteínas, proteínas antimicrobianas, proteínas inmunes, proteínas fotorreceptoras, glicoproteínas, motores moleculares, proteínas de unión a DNA y proteínas anticongelantes. En particular D1 describe péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas con actividad anticongelante, definida como actividad de inhibir el crecimiento de cristales de hielo. Aunque D1 enseña algunas especies de peces, hongos, bacterias, insectos y plantas de los que se derivarían tales proteínas, D1 solo menciona que estas pueden ser del género *Pseudomonas*, entre una extensa lista de posibilidades. Finalmente, los ejemplos de D1 solamente ilustran la obtención de una proteína anticongelante derivada de peces, la cual es modificada para obtener los residuos de aminoácidos requeridos para la inmovilización sobre un sustrato de oro, que corresponde a una película fina de oro.

A partir de lo anterior, se puede resumir la inmovilización de D1 como:

1. Modificar los residuos de aminoácidos de una proteína anticongelante derivada de peces;
2. Modificar la superficie de una película fina de oro con ácido mercaptopropiónico;
3. Inmovilizar la proteína anticongelante en la superficie de la película de oro mediante enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo del ácido propiónico y los N-terminal amino de las proteínas.

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

De acuerdo con lo anterior, y como se había señalado previamente en la respuesta al primer examen de fondo, contrario al análisis del Despacho, existen múltiples diferencias entre lo divulgado en D1 y la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En primer lugar, tal como afirma el Despacho la presente solicitud difiere de lo enseñado en D1 en que se incluye un sustrato de óxido de hierro y aluminio y un enlazante o linker de un amino organosilano seleccionado entre 3-aminopropil trietoxisilano (APTES) o aminopropil trimetoxisilano (APTMS), que está directamente unido al sustrato. No obstante, estas no son las únicas diferencias, ya que D1 no enseña o siquiera sugiere que la inmovilización se realice sobre **partículas** de óxido de hierro y aluminio u óxidos de silicio, mucho menos que tengan un tamaño de partícula específico entre 100 nm y 500 µm y no podría hacerlo dado que en D1 la inmovilización se lleva a cabo sobre la superficie de una **película fina de oro, es decir sobre una superficie metálica plana o continua.** Adicionalmente, en D1 no se enseña un agente entrecruzante de dialdehído seleccionado de glutaraldehído, succinaldehído y glioxal.

Además, los polipéptidos o proteínas que se enseñan en D1 son **proteínas anticongelantes**, lo cual a todas luces es **completamente diferente a una proteína INA.** D1 solo menciona de manera general proteínas derivadas de bacterias del género *Pseudomonas*, pero de ninguna manera **enseña la inclusión** de proteínas INA derivadas de la membrana celular de bacterias de las especies *P. syringae*, *P. viridiflava* o *E. herbicola*.

De hecho y de manera completamente contraria a la interpretación acomodada del Despacho, la sección inmediatamente posterior a la citada por el Despacho, que constituye la única parte del documento D1 donde se hace alguna mención a proteínas de nucleación de hielo derivadas de *P. syringae* establece expresamente lo siguiente: “Una proteína anticongelante y una proteína de nucleación de hielo **no comparten homología alguna en términos de secuencia de aminoácidos.** Además, el peso molecular de una proteína de nucleación de hielo es de 10 a 20 veces o más que el de una proteína anticongelante. En general, una

proteína anticongelante es estable y puede extraerse fácilmente de los organismos que la contienen o puede obtenerse fácilmente mediante técnicas de ingeniería genética. Por otro lado, no se ha desarrollado una tecnología para aislar y purificar de manera estable una proteína de nucleación de hielo en grandes cantidades. Por lo tanto, resulta extremadamente difícil aplicar una proteína de nucleación de hielo pura como material para promover la congelación del agua” (col. 3, l 1-12 de D1, mi traducción, énfasis y subrayado).

En otras palabras, el propio D1 **establece explícitamente** que las proteínas de nucleación de hielo (INPs) son estructural y funcionalmente diferentes de las proteínas anticongelantes, ya que no comparten homología de secuencia y presentan pesos moleculares mucho mayores, lo cual implica, además, mecanismos de acción diferentes. Adicionalmente, D1 admite que **no existía** una tecnología que permitiera aislar y purificar proteínas INA de manera estable y en cantidades suficientes, declarando que su aplicación práctica como material para promover la congelación del agua era “extremadamente difícil”.

De acuerdo con lo anterior y en vista de las evidentes diferencias existentes entre la invención y el documento considerado por el Despacho como más cercano, me permito indicar que, aunque D1 se encuentre en el mismo campo técnico, contrario a tener características en común con la invención, describe un producto completamente diferente, por lo que no debería siquiera ser considerado como un documento relevante, mucho menos el documento más cercano a la invención. Lo anterior se puede extrapolar al análisis realizado para las reivindicaciones dirigidas al líquido refrigerante, puesto que la característica técnica esencial de dicho líquido es que comprende el bio-nanocompuesto de la invención, y al método de obtención del nanocompuesto, pues la secuencia de etapas depende de la incorporación de la proteína INA y de hecho requiere de la inmovilización de la misma en una estructura dada para que se logre el autoensamblaje de bio-nanocompuesto, el cual, como se ha demostrado con detalle hasta ahora se diferencia radicalmente de lo divulgado en el documento citado por el Despacho.

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

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre el bio-nanocompuesto reclamado y lo divulgado en D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues D1 ya divulgaba un material con actividad de nucleación de hielo. De nuevo, se hace evidente el análisis erróneo del Despacho, en tanto la divulgación que el Despacho cita como

relevante en D1 respecto de la presente solicitud no corresponde al efecto de nucleación de hielo sino, por el contrario, al efecto anticongelante de las proteínas allí descritas.

Ahora bien, cabe destacar que las diferencias estructurales del bio-nanocompuesto reclamado con respecto a los materiales de D1 (que no son reconocidas por el Despacho) generan efectos técnicos específicos. En particular, mientras que las INPs de D1 se encuentran inmovilizadas sobre superficies metálicas planas o continuas -como estanterías, láminas o placas metálicas- y dependen de una adhesión bidimensional sobre una superficie estática, la presente invención introduce un sistema bionanocompuesto **tridimensional**, en el cual las proteínas nucleadoras de hielo se encuentran ancladas a nanopartículas de óxidos metálicos dispersas homogéneamente en un medio acuoso. Esta diferencia estructural implica que, en D1, las proteínas se fijan sobre superficies continuas, limitando el área activa de interacción y concentrando los sitios de nucleación en puntos específicos, mientras que en la presente invención las proteínas se unen covalente o electrostáticamente a nanopartículas individuales, lo que **aumenta exponencialmente el área superficial activa** y permite una **distribución homogénea de los sitios de nucleación en todo el volumen del fluido**. Esta configuración modifica de manera significativa la geometría de interacción y, por consiguiente, el comportamiento termodinámico del proceso de congelación del agua.

Lo anterior también implica que la obtención del bionanocompuesto requiere etapas de síntesis específicas, que difieren fundamentalmente de los métodos de recubrimiento superficial conocidos. Entre ellas se incluyen:

- Adsorción o conjugación controlada de las proteínas, manteniendo su actividad biológica a escala nanométrica.
- Estabilización y dispersión del sistema en fase acuosa mediante agentes tensioactivos o control de pH, evitando la aglomeración.

Estas etapas permiten obtener un **bionanofluido coloidal estable**, en contraste con un recubrimiento metálico estático. La combinación de la dispersión nanométrica y la actividad biológica de las proteínas genera efectos técnicos evidentes, tales como:

- Incremento significativo del coeficiente de transferencia de calor y de la capacidad calorífica específica del fluido.
- Nucleación de hielo anticipada bajo condiciones de subenfriamiento; y
- Ciclos de cambio de fase reversibles sin pérdida de actividad funcional.

Estos efectos técnicos, que al parecer son omitidos en el análisis realizado, se evidencian claramente en el Capítulo Descriptivo de la solicitud. Particularmente como se muestra en los Ejemplos 5 a 8, se evaluó la actividad de congelación y descongelación, así como la actividad de congelación mínima y la reutilización de los bio-nanocompuestos como nucleadores de hielo. Los resultados, que se pueden observar en las Figuras 5 a 15 demuestran el efecto de los bio-nanocompuestos en cuanto a la nucleación de hielo, temperatura de congelación y tiempo de descongelación que se traducen en un congelamiento de agua más eficiente, mayor tiempo de descongelamiento y múltiples usos con menor impacto ambiental.

En concreto, la presente invención muestra una reducción clara del subenfriamiento necesario para inducir la congelación. Los resultados obtenidos en los Ejemplos 5 y 7 y las Figuras 5 y 10 según la invención permite inducir la congelación a temperaturas considerablemente superiores a las observadas con proteína libre o con controles sin inmovilización, alcanzando nucleación efectiva en el rango de 1,5°C a 2,4°C. Es decir, el método y la estructura del bio-nanocompuesto (partícula de óxido metálico/silicio + amino-silano + dialdehído + proteína INA) genera un microentorno activo que reduce el subenfriamiento requerido y promueve la formación de núcleos de hielo de manera más eficiente que cualquier sistema descrito en D1, donde no se evidencia actividad de nucleación positiva ni estabilidad funcional de las proteínas INA, pues estas ni siquiera son incorporadas en dicho documento. La evidencia cuantitativa de esta mejora de la temperatura de nucleación figura en los resultados del Ejemplo 5 (ensayos de actividad de congelación) y en la determinación de temperatura mínima de congelación del Ejemplo 7 (Figura 10), donde se registran las temperaturas a las que cada tratamiento mostró actividad de nucleación. (Véanse Ej. 5, Ej. 7; Fig. 5 y Fig. 10 del Capítulo Descriptivo).

Asimismo, los ensayos comparativos presentados en los Ejemplos 5, 6 y Figuras 6 a 13 muestran que las muestras con bio-nanocompuesto no solo alcanzan la congelación más rápidamente, sino que mantienen el estado sólido por periodos prolongados, a diferencia de los controles que se descongelan de forma temprana. Las curvas térmicas ilustradas en las Figuras 6 y 7 confirman que las formulaciones con dióxido de silicio, óxido de aluminio y magnetita funcionalizados con APTES y glutaraldehído presentan una cinética de congelación más eficiente y estable, reflejando un efecto sinérgico entre la naturaleza del sustrato y el modo de anclaje covalente de la proteína. Asimismo, el Ejemplo 6 y las Figuras 5 y 11 a 13 documentan tiempos de descongelación superiores para los bio-nanocompuestos, con mejoras de entre 5 y 20 minutos respecto a proteína libre y al agua sola.

El bio-nanocompuesto también demuestra una elevada eficiencia de inmovilización de la proteína INA sobre los soportes funcionalizados. En particular, en el Ejemplo 4 y la Figura 4 se observa una eficiencia de inmovilización de la proteína INA superior al 99,8 % en todos los sustratos evaluados, con valores de 99,99 % para SiO₂, 99,87 % para Al₂O₃ y 99,80 % para Fe₃O₄. Estos resultados confirman que el método de anclaje mediante APTES y glutaraldehído maximiza la retención proteica, permitiendo un uso mucho más eficiente del agente biológico y reduciendo las pérdidas asociadas a la adsorción física o desnaturalización

Por otro lado, la posibilidad de recuperar y reutilizar el bio-nanocompuesto tras su uso constituye una ventaja técnica adicional de la invención. Como se describe en el Ejemplo 8, los bio-nanocompuestos se reutilizaron en cuatro ciclos consecutivos de inmovilización y prueba de actividad. Los resultados mostraron que el bio-nanocompuesto retiene su capacidad de nucleación durante los tres primeros usos consecutivos sin reducción significativa de actividad (p. 34, l. 25).

Finalmente, es importante resaltar que todos estos resultados derivan de una estructura específica (sustrato-silano-dialdehído-INA) que orienta la proteína en una disposición espacial favorable y mantiene expuestos los dominios repetitivos responsables de la actividad de nucleación. Esta disposición ordenada y covalente, descrita en los Ejemplos 2 y 3 y aplicada en los ensayos de los Ejemplos 5 a 8, y no otra, es la que confiere al sistema la estabilidad, eficiencia y reusabilidad observadas.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

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?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo proporcionar un bio-nanocompuesto con actividad de nucleación de hielo que permite congelamiento de agua más eficiente, mayor tiempo de descongelamiento y múltiples usos con menor impacto ambiental?”

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.

Entonces, partiendo del estado de la técnica citado como cercano por el Despacho, en este caso D1 (que es suficientemente diferente a la materia reclamada en la presente solicitud como para no considerarse siquiera un documento cercano), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener el bio-nanocompuesto reclamado, o el líquido refrigerante que lo comprende, mucho menos predecir las ventajas técnicas antes señaladas, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Por el contrario, lejos de conducir a la selección de proteínas INA de origen bacteriano, sustratos de óxidos de hierro, aluminio o silicio, y un sistema de acoplamiento químico basado en un enlazante amino–organosilano (APTES o APTMS) y un agente entrecruzante dialdehído, las enseñanzas de D1 habrían desalentado a una persona medianamente versada en la materia de intentar dicha combinación, es más la habrían desalentado desde el punto de partida que es seleccionar una proteína INA como agente de nucleación de hielo. En efecto, D1 no contempla la posibilidad técnica de inmovilizar de forma estable proteínas INA sobre superficies inorgánicas mediante enlaces covalentes, ni proporciona directrices sobre cómo preservar la conformación activa de estas proteínas de membrana tras su fijación.

En contraste, la presente invención supera precisamente este obstáculo técnico al proponer un bio-nanocompuesto estructuralmente organizado que permite la inmovilización y estabilización de proteínas INA bacterianas derivadas de *P. syringae*, *P. viridiflava* o *E. herbicola* sobre un sustrato de óxidos metálicos (hierro o aluminio) o de óxidos de silicio, mediante una arquitectura de anclaje químico secuencial basada en un enlazante amino–organosilano (APTES o APTMS) y un agente entrecruzante dialdehído. Esta configuración garantiza una unión covalente estable y una orientación adecuada de la proteína INA, lo cual no es sugerido ni previsible a partir de D1 ni del conocimiento general en la materia.

Esta estructura no solo difiere sustancialmente de la enseñanza genérica de D1 centrada en polipéptidos o proteínas anticongelantes sin relación estructural con las proteínas INA, sino que además produce un efecto técnico no evidente, al permitir el uso controlado y estable de proteínas de nucleación de hielo previamente consideradas inaplicables según el mismo documento.

Ahora bien, con respecto a D3, este corresponde a un artículo científico que describe el desarrollo de un biocatalizador magnético obtenido mediante la inmovilización de la enzima aminoacilasa (EC 3.5.1.14) sobre nanopartículas de óxido de hierro (Fe_3O_4) modificadas con (3-aminopropil)triethoxisilano (APTES) y activadas con glutaraldehído. El propósito del trabajo es mejorar la actividad catalítica, estabilidad térmica y reusabilidad de la enzima mediante su fijación covalente a un soporte inorgánico magnético.

Sin embargo, un análisis técnico detallado evidencia que las similitudes son meramente superficiales y genéricas, mientras que las diferencias estructurales y funcionales son profundas y determinantes.

En primer lugar, la naturaleza biológica del componente inmovilizado es completamente distinta. D3 se refiere a la inmovilización de una enzima soluble intracelular (aminoacilasa, EC 3.5.1.14) la cual tiene una estructura globular sin dominios de membrana, empleada con fines catalíticos. En contraste, la presente invención utiliza proteínas INA de membrana externa bacteriana, derivadas de *P. syringae*, *P. viridiflava* o *E. herbicola*. Estas proteínas presentan dominios transmembrana hidrofóbicos y estructuras β -repetitivas de gran tamaño molecular, cuya estabilidad depende críticamente de su orientación y anclaje.

En este sentido, no resulta técnica ni biológicamente predecible que un método eficaz para inmovilizar una enzima soluble en un soporte inorgánico sea igualmente aplicable o funcional en el caso de proteínas de membrana como las INA. Procedimientos convencionales, como el de D3, pueden provocar desnaturalización o pérdida de actividad cuando se aplican a proteínas con dominios hidrofóbicos y estructuras supramoleculares sensibles. De este modo, la persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna ni expectativa razonable de éxito para adaptar la metodología de D3 al tipo de proteína utilizado en la presente invención.

Asimismo, la estructura y propósito técnico del producto final son completamente diferentes. En D3, el sistema Fe_3O_4 -APTES-glutaraldehído-aminoacilasa se concibe como un

biocatalizador reutilizable, destinado a optimizar la actividad y estabilidad de una enzima en reacciones de hidrólisis. En contraste, el bio-nanocompuesto reivindicado no busca actividad catalítica, sino la formación de un sistema híbrido estable con capacidad de nucleación de hielo, capaz de inmovilizar una conformación específica de la proteína INA de manera estable para promover el autoensamblaje, lo cual constituye un fenómeno físico-biológico distinto en naturaleza, funcionalidad y mecanismos de acción al descrito en D3.

Esto resulta particularmente relevante, ya que la funcionalidad del bio-nanocompuesto de la presente invención está dirigida a preservar la conformación activa de las proteínas INA y mantener su capacidad de nucleación, lo cual requiere condiciones de inmovilización específicas y una estructura cuidadosamente configurada para asegurar la orientación, estabilidad y compatibilidad superficial de la proteína. D3, en cambio, se limita a un procedimiento general de inmovilización enzimática, sin control estructural ni finalidad alguna relacionada con procesos de nucleación.

Debido a lo anterior, la invención exige que el bio-nanocompuesto de la invención presente una estructura secuencialmente organizada, la cual no se encuentra divulgada ni sugerida en D3, que no describe un autoensamblaje controlado, ni establece las proporciones definidas de los reactivos, ni especifica un rango de tamaño de partícula comparable al de la invención.

Finalmente, cabe la pena mencionar que la combinación que realiza el Despacho entre D1 (referente a materiales promotores de la congelación) y D3 (inmovilización enzimática sobre Fe_3O_4) no surge de manera evidente para una persona versada en la materia, dado que los campos técnicos y los problemas resueltos son completamente distintos y no relacionados. D1 aborda materiales promotores de la congelación, mientras que D3 se orienta al mejoramiento de biocatalizadores magnéticos. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna para combinar ambos documentos, ni siquiera para considerar las enseñanzas de D3, que no pertenece al mismo campo técnico de la invención.

Así, la generalidad de lo divulgado en D3, no permite encontrar alguna enseñanza específica que pudiera motivar a una persona medianamente versada en la materia a modificar el documento considerado (erróneamente) como más cercano para así llegar a un bio-nanocompuesto tal como el reclamado.

Así las cosas, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D3 por sí mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia

reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Por el contrario, el documento D1 contiene enseñanzas que llevarían a la persona medianamente versada en la materia en contra de la presente invención, entre otras múltiples deficiencias que no son superadas por las enseñanzas de D3.

iii) En relación con el proceso de la Reivindicación 4 y realizando un análisis similar al anterior, ninguno de los documentos D1 o D3 contiene enseñanza o sugerencia alguna que pudiera motivar a la persona medianamente versada en la materia para modificar el proceso divulgado en D1 de tal manera que pudiera obtener el proceso aquí reclamado, **de manera directa y puntual** y sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

En este punto, con el fin de ilustrar de manera clara las diferencias entre la presente invención y el arte previo citado, es importante reiterar nuevamente, que el proceso de inmovilización de la proteína INA sobre el sustrato de óxidos metálicos u óxidos de silicio, ocurre mediante un fenómeno de **autoensamblaje**, de tal manera que no se requieren reacciones químicas adicionales para que se forme el enlace covalente entre dicha proteína INA y el entrecruzante. Más aún, del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia, y como se explicó previamente, se inferiría que el autoensamblaje daría lugar generalmente a enlaces “débiles”, no covalentes, de tipo fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas o hidrofóbicas. No obstante, y de manera sorprendente, los inventores desarrollaron un proceso donde el autoensamblaje lleva a la formación de enlaces covalentes entre la proteína INA y el entrecruzante. Así, este resultado que va en contra del conocimiento general de la persona medianamente versada en la materia es claramente un indicio de nivel inventivo.

En este sentido, y particularmente en respuesta a la interpretación del Despacho donde señala que los enlaces entre proteínas son enlaces peptídicos, los cuales son covalentes, es necesario aclarar que ha existido una interpretación incorrecta del planteamiento originalmente presentado.

Cuando en el memorial de respuesta al primer examen, así como en el presente memorial se indica que el proceso de inmovilización de la proteína INA ocurre mediante un fenómeno de autoensamblaje que conduce a la formación de enlaces covalentes entre la proteína y el entrecruzante, no se hace referencia a enlaces peptídicos entre proteínas, ni a procesos de biosíntesis polipeptídica. Lo que se describe es un autoensamblaje químicamente dirigido, en el cual la proteína INA, al entrar en contacto con la superficie activada, se orienta y acopla

espontáneamente sobre el entrecruzante dialdehído y una vez alcanzada dicha orientación favorable, los grupos funcionales superficiales de la proteína reaccionan espontáneamente con los grupos aldehído del entrecruzante, dando lugar a enlaces covalentes estables, sin requerir reacciones químicas adicionales o catalizadores externos.

Por lo tanto, aunque el autoensamblaje ocurre de manera espontánea posiblemente guiado inicialmente por interacciones débiles, el resultado final es la formación de un enlace covalente verdadero entre la proteína y el entrecruzante, lo cual no se considera previsible para una persona medianamente versada en la materia a partir del conocimiento general sobre sistemas autoensamblados.

De esta forma, el tipo de enlace formado en la presente invención difiere completamente de un enlace peptídico. Los enlaces peptídicos corresponden exclusivamente a las uniones entre aminoácidos dentro de una misma cadena polipeptídica, y no intervienen en los mecanismos de inmovilización superficial de proteínas preexistentes. La invención no implica, por tanto, la formación de nuevas proteínas ni uniones entre proteínas entre sí, sino el anclaje covalente de una proteína INA de membrana bacteriana ya formada sobre una superficie orgánico-inorgánica activada.

Estas diferencias, de nuevo, contrario a lo argumentado por el Despacho, sí proporcionan un efecto técnico ya que la estructura particular del bio-nanocompuesto desarrollado a través del método de autoensamblaje, le confiere a la proteína INA mayor estabilidad térmica, evitando su degradación y permitiendo así un desempeño de esta a distintas temperaturas, que se caracteriza por presentar una respuesta permanente y duradera frente a la temperatura de congelación. Adicionalmente, el sustrato metálico que permite ser recolectado por filtración o medios magnéticos, contribuye a la recuperación de la proteína INA libre; generando una operación cíclica que implica que no hay pérdidas de proteína y por lo tanto se le puede dar múltiples usos, disminuyendo así el impacto ambiental, además de superar los inconvenientes conocidos en el estado del arte en cuanto a la dificultad en la reutilización de las proteínas INA.

Ninguno de estos efectos podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado, lo que es un claro indicio de nivel inventivo, aunque, como ya se mencionó anteriormente, la sola estructura novedosa del método, dada por sus etapas particulares, ya le confiere nivel inventivo sin que sea necesario demostrar un efecto técnico, sea este igual, diferente o mejor que el que proporciona el arte previo.

Además, vale la pena señalar que ni D1 ni D3 se refieren a métodos para producir bio-nanocompuestos autoensamblados, por lo tanto, no están específicamente diseñados para controlar la orientación o conformación tridimensional de la biomolécula unida, en este caso una proteína INA. Por el contrario, el método reivindicado en la presente solicitud define un proceso secuencial de autoensamblaje estructurado, orientado específicamente a inmovilizar proteínas INA de membrana bacteriana sin pérdida de su actividad funcional. Este método incluye etapas cuidadosamente diseñadas: (a) dispersión controlada del sustrato en agua ultrapura o desionizada; (b) inmovilización del amino-silano (APTES o APTMS) en concentraciones entre 10^{-24} y 10^{-20} mol/nm²; (c) inmovilización del entrecruzante dialdehído en igual concentración molar estequiométrica que el enlazante; y (d) unión covalente de la proteína INA sobre el entrecruzante. Estas condiciones no solo no se divulgan en D1 o D3, sino que reflejan un control cuantitativo preciso de las densidades moleculares de enlace, indispensable para mantener la funcionalidad de las proteínas INA.

Además, como se mencionó previamente, no resulta predecible que una secuencia de activación diseñada para enzimas solubles resultara aplicable a proteínas INA, cuya naturaleza hidrofóbica y dependencia de la estructura de membrana hacen que los métodos convencionales resulten ineficaces. De hecho, la presente invención resuelve precisamente este obstáculo técnico al establecer un método de ensamblaje controlado que garantiza la orientación y estabilidad funcional de dichas proteínas.

iv) A partir de lo anterior, llamo la atención del Despacho al MAP, que establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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**⁵. Es relevante indicar que en el presente caso las dos condiciones se cumplen, dado que ni la estructura ni los efectos técnicos del bio-nanocompuesto reclamado o su método de obtención, podrían haber sido derivados directamente y sin ambigüedades a partir de las enseñanzas de los documentos citados por el Despacho.

No obstante, y en relación con el requerimiento del Despacho de demostrar efectos técnicos **diferentes**, a los que proporcionan los documentos citados, me permito nuevamente llamar la atención sobre el MAP, que particularmente en la sección dedicada al nivel inventivo para un compuesto químico (asimilable al bio-nanocompuesto de la presente invención), establece que: *“Cuando la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el*

⁵ Comunidad Andina de Naciones, Op Cit (2022) Sección 11.11.1

técnico medio en la materia, el examinador no necesitará examinar si este compuesto **posee o no un uso o efecto sorprendente** puesto que **la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo**⁶.” (mi subrayado, mi énfasis)

En el presente caso, como se ha demostrado en el presente escrito, la estructura del bionanocompuesto reclamado **no podría haberse derivado** de manera directa a partir de las enseñanzas de los documentos citados, solos o en combinación, por lo que, contrario a la interpretación del Despacho, es irrelevante que exista o no un efecto técnico, sea este diferente, o mejor que aquél enseñado en el arte previo. por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo. En este punto, y a pesar de que no sería necesario demostrarlo, el bionanocompuesto sí presenta efectos técnicos evidentes y aunque se encuentre en el campo técnico de D1, no constituye una simple variación obvia de la inmovilización de proteínas sobre superficies metálicas, sino que representa una **nueva clase de sistema bionanocompuesto** que requiere procesos de preparación diferentes, produce **propiedades fisicoquímicas inéditas y ofrece una aplicabilidad industrial superior y comprobable**.

v) Sin perjuicio de lo anterior, vale la pena resaltar que el hecho de que un documento del estado de la técnica se ubique en el mismo campo técnico o persiga un propósito funcional similar al de la presente solicitud, como por ejemplo D1, no constituye por sí solo una causa para desvirtuar el nivel inventivo del desarrollo. El análisis del nivel inventivo debe centrarse en la solución técnica concreta y no en la mera coincidencia de objetivos o aplicaciones, pues de lo contrario se incurriría en una interpretación incorrecta de los criterios de nivel inventivo. Las conclusiones a las que parece arribar el Despacho representan precisamente este tipo de abordaje impreciso: equiparan desarrollos que, aunque persiguen finalidades generales comparables, difieren radicalmente en su naturaleza estructural, mecanismo de acción y modo de implementación.

A modo ilustrativo, las conclusiones del Despacho equivalen a sostener, por ejemplo, que las técnicas de PCR y ELISA son obvias la una a la luz de la otra, simplemente porque ambas permiten cuantificar la expresión de, por ejemplo, un gen, o que los colorantes de intercalación como SYBR Green son equivalentes a las sondas de hibridación solo porque se emplean en ensayos de detección molecular. En ese caso hipotético, cualquier persona con conocimientos incluso básicos en biología molecular reconocería que tal afirmación es técnicamente errónea, pues cada una de esas técnicas o moléculas responde a principios fisicoquímicos, mecanismos de detección y estructuras completamente diferentes.

⁶ Íbidem. Sección 11.11.1.1

De la misma manera, asumir que la invención reivindicada carece de nivel inventivo por el solo hecho de operar dentro del ámbito general de la nucleación de hielo, sin atender a su estructura singular e inesperada, y a la solución técnica específica que propone, constituye una valoración incorrecta nivel inventivo, como resulta evidente para alguien medianamente versado en este campo técnico.

vi) Adicionalmente, resulta relevante notar que, en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse **únicamente** en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el bio-nanocompuesto y método para su elaboración aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la materia de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

⁷ Comunidad Andina de Naciones, Op Cit (2022) Sección 11.4.1

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de la presente invención es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada**. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles **basadas en lo revelado en la presente invención**.

Es decir, el Despacho simplemente combina características aisladas e inconexas previamente mencionadas de D1 y D3 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo como un todo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de la materia reclamada a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la información divulgada en D3, no guía inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la secuencia lógica de pasos del método reclamado. Por tanto, no es claro por qué la persona medianamente versada en la materia emplearía alguna de las enseñanzas de D3 buscando modificar D1 en alguna manera que pudiera llevar a obtener la invención, cuando **nada en dicho documento enseña o menciona dicha aplicación o una similar**.

Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener **de manera inequívoca e inmediata** la materia aquí reclamada.

De hecho, el razonamiento retrospectivo del Despacho resulta particularmente evidente en este caso, al notar que, en el examen anterior, el documento complementario citado, D2, fue plenamente superado. Sin embargo, tras ello, el Despacho introduce ahora un nuevo documento proveniente de un campo técnico diferente, D3, con el único propósito de intentar reconstruir, *a posteriori*, las características faltantes en D1. Tal proceder no refleja una conexión técnica real entre los documentos, sino un esfuerzo de búsqueda guiado por el

conocimiento de la invención ya divulgada, lo cual constituye un claro ejemplo de razonamiento retrospectivo.

Por el contrario, la necesidad misma de acudir a un documento adicional, ajeno al campo técnico y sin relación funcional con el arte previo más cercano, confirma que la combinación de enseñanzas no surge de manera evidente para una persona versada en la materia y, por tanto, que la invención posee nivel inventivo.

Adicionalmente, cabe mencionar que conforme a la Guía de la SIC, se consideran indicios de la existencia de nivel inventivo i) la existencia de un problema técnico sin resolver antes de la invención (como la aplicación y estabilización de proteínas INA en sistemas de nucleación de hielo), ii) la existencia de un efecto técnico sorprendente; iii) necesidad de más de dos documentos para examinar nivel inventivo⁸. Todos los anteriores indicios los cumple el presente desarrollo como quedó demostrado a lo largo de este memorial, por lo cual la existencia de nivel inventivo debería inequívocamente ser reconocida.

vii) Finalmente, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, aún mediante el uso de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de "*posibilidad de alcanzar*", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si la producción de metodologías entendidas como un todo, no sus pasos de forma separada son comunes u obvios, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia podría haber desarrollado la materia aquí reclamada, sino en si dicha persona lo habría hecho guiada únicamente por las enseñanzas del arte previo.

viii) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el bio-nanocompuesto, el método de elaboración del mismo o el líquido refrigerante aquí reclamados, por lo que su nivel inventivo debería ser reconocido.

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 5.7.4.5.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- Hoja sustituta de la página 19;
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional.