

Sres.

Superintendencia de Industria y Comercio Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D

Re: Expediente No. NC2022/0011592

Solicitud de patente de invención titulada: “MÉTODO AUTOMATIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIÓN, UNIFORMIDAD DEL CONTENIDO Y DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS”

Solicitantes: UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

RESPUESTA AL OFICIO No. 18098 de 16 de octubre de 2025

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

FREDY SÁNCHEZ MERINO, mayor de edad y vecino de Barranquilla, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de las instituciones solicitantes, 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. Nos permitimos dar respuesta al Oficio No. 18098 de 16 de octubre de 2025, dentro del término legal. En atención a las observaciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones en relación con la falta de claridad y sustentación del capítulo reivindicatorio, el solicitante ha procedido a su enmienda integral con el fin de garantizar el cumplimiento de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486 de 2000. En la versión enmendada, la reivindicación independiente ha sido reformulada de manera completa, coherente y técnicamente precisa, integrando en un único cuerpo reivindicatorio las etapas esenciales que definen el método automatizado propuesto. En particular, se reorganizaron y ajustaron las etapas del método con el propósito de eliminar ambigüedades previamente señaladas por la Oficina, precisando de forma expresa la secuencia lógica y funcional de las operaciones técnicas involucradas en la medición espectroscópica, el procesamiento de datos y la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo en formulaciones farmacéuticas.

La nueva redacción elimina expresiones indeterminadas tales como “proceder con la siguiente fase” y evita redundancias internas, sustituyéndolas por descripciones técnicas concretas que permiten comprender claramente la implementación del método y la relación funcional entre sus etapas. Asimismo, se clarifica que la evaluación de la degradación y la identificación del factor degradativo constituyen operaciones técnicas diferenciadas, ambas ejecutadas mediante una inteligencia artificial previamente entrenada con datos espectrales, lo que garantiza la coherencia lógica del método reivindicado.

Adicionalmente, se ha precisado el carácter preferente, mas no exclusivo, del uso de un láser de cascada cuántica (QCL) como fuente de emisión infrarroja, aclarando que el método puede implementarse con cualquier fuente de radiación infrarroja con potencia suficiente para obtener un espectro infrarrojo medio del analito. Con ello, se elimina cualquier contradicción entre las

reivindicaciones y la descripción, y se preserva la claridad exigida por el artículo 30 de la Decisión 486.

Las reivindicaciones dependientes han sido igualmente ajustadas para asegurar que las características técnicas allí definidas se expresen mediante parámetros, procedimientos o configuraciones técnicas concretas, evitando la formulación de ventajas o efectos deseados como supuestas características técnicas. En particular, se reformuló la referencia al procesamiento “en tiempo real”, vinculándola directamente a una arquitectura técnica específica basada en procesamiento de datos mediante un servidor en la nube, tal como se encuentra descrito y sustentado en la memoria descriptiva.

Paralelamente, se procedió a fortalecer el capítulo descriptivo de la solicitud con el propósito de mejorar la claridad técnica y garantizar que la divulgación sea suficiente para que una persona versada en la materia pueda ejecutar la invención sin necesidad de realizar esfuerzos experimentales indebidos. Estas modificaciones no implican en modo alguno la incorporación de nueva materia, sino la reorganización, ampliación explicativa y precisión de información que ya se encontraba contenida en la descripción originalmente presentada, en estricto cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

En particular, se desarrollaron con mayor detalle las condiciones técnicas relativas a: (i) la medición del espectro infrarrojo en múltiples puntos de la superficie de la formulación, incluyendo la justificación técnica del número mínimo de mediciones; (ii) el procedimiento de comparación entre espectros para la determinación de la uniformidad del contenido; (iii) la identificación del nivel de degradación mediante sustracción espectral; (iv) la identificación del factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios; y (v) la implementación del procesamiento de datos en un entorno de computación en la nube. Con ello, se refuerza la correspondencia directa entre la descripción y las reivindicaciones enmendadas, asegurando el cumplimiento del requisito de suficiencia descriptiva previsto en el artículo 28 literal e) de la normativa comunitaria andina.

2. En cuanto a los ajustes introducidos, se deja constancia de que ninguno de ellos implica la incorporación de materia adicional ni excede el contenido originalmente divulgado, en estricto cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En particular, se armonizó la redacción general de la memoria descriptiva con el fin de precisar la secuencia técnica del método automatizado propuesto, incluyendo las etapas de medición espectroscópica en múltiples puntos de la superficie de la formulación, la recolección y procesamiento de los datos espectrales, y el análisis mediante inteligencia artificial para la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo. Asimismo, se clarificaron los parámetros operativos y criterios técnicos asociados al análisis multivariable, a la comparación entre espectros, a la sustracción espectral y a la identificación del factor degradativo, todos ellos ya descritos en la versión inicial de la solicitud.

De igual forma, se ajustó la redacción de las reivindicaciones dependientes con el propósito de asegurar su plena correspondencia con la descripción, precisando el carácter preferente de determinadas modalidades de ejecución (como el uso de un láser de cascada cuántica (QCL), la implementación de modelos de regresión de cuadrados mínimos parciales (PLS), el empleo de modelos de aprendizaje de máquina tipo bosques aleatorios y la posibilidad de realizar el

procesamiento de datos en un servidor en la nube) sin alterar en ningún caso el alcance técnico originalmente divulgado.

Estas modificaciones constituyen ajustes meramente aclaratorios y de orden sistemático, destinados a mejorar la claridad reivindicatoria, la suficiencia descriptiva y la coherencia tripartita entre descripción, reivindicaciones y figuras, sin modificar la naturaleza, finalidad ni alcance técnico de la invención. En consecuencia, el contenido del expediente subsanado se mantiene plenamente dentro del marco normativo aplicable y respeta de manera estricta las limitaciones establecidas por el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

3. Análisis detallado de D1(US2008228428)

El documento D1, identificado como US2008228428, titulado *“System and method for the non-destructive assessment of the quantitative spatial distribution of components of a medical device”*, divulga un método y sistema para la evaluación no destructiva de la distribución espacial de componentes en dispositivos médicos, particularmente mediante el uso de espectroscopía Raman confocal y técnicas analíticas relacionadas, aplicadas principalmente al análisis de stents recubiertos con polímeros que incorporan ingredientes farmacéuticos activos.

D1 se centra en la obtención de perfiles espectrales en diferentes ubicaciones espaciales de un objeto, con el objetivo de evaluar la distribución del principio activo dentro de una matriz polimérica. El análisis se orienta a la caracterización espacial y cuantitativa del componente activo, utilizando modelos de calibración y herramientas quimiométricas convencionales para interpretar los datos obtenidos.

Si bien D1 se ubica en un campo técnico general relacionado con el análisis espectroscópico no destructivo de formulaciones que contienen principios activos, su contenido técnico divulgado difiere de manera sustancial, tanto estructural como funcionalmente, de la solución reivindicada en la presente solicitud, particularmente en lo que respecta a la secuencia del método, el tipo de información extraída, el rol de la inteligencia artificial y la identificación técnica de la degradación y de los factores degradativos.

En particular, D1 no divulga ni sugiere, de manera clara, directa y completa, las características técnicas esenciales que definen el método reivindicado, y en especial no enseña:

a) La determinación integrada y simultánea de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo, tal como se define en la reivindicación 1. En D1, el análisis se limita a la evaluación de la distribución espacial y, en algunos casos, de la cantidad relativa del principio activo, pero no existe una enseñanza explícita ni implícita orientada a la detección técnica de degradación química del analito dentro de la formulación, ni a su evaluación como una variable independiente del método.

b) La medición del espectro infrarrojo medio en al menos ocho puntos de la superficie de la formulación, conforme a la etapa a) de la reivindicación 1. D1 emplea espectroscopía Raman confocal y, aunque describe la obtención de perfiles espectrales en múltiples ubicaciones, no establece un criterio técnico mínimo de puntos de medición ni una correlación funcional entre el número de mediciones y la capacidad del método para evaluar concentración, uniformidad y degradación de manera conjunta.

c) El análisis de los datos espectroscópicos mediante un procesador de datos que integra una inteligencia artificial, según la etapa c) de la reivindicación 1. D1 se basa en técnicas quimiométricas tradicionales, tales como modelos de calibración, análisis multivariado y regresiones, pero no divulga la integración de un sistema de inteligencia artificial entrenado que opere como núcleo decisional del método, ni que evalúe patrones complejos de variación espectral para inferir estados de degradación o causas asociadas.

d) La evaluación, mediante una inteligencia artificial previamente entrenada, de si las variaciones espectrales corresponden a señales asociadas a degradación del principio activo, conforme a la etapa e) de la reivindicación 1. En D1, la comparación de espectros se utiliza para evaluar distribución y contenido, pero no para discriminar señales espectrales asociadas a productos de degradación ni para contrastarlas frente a espectros aprendidos de formulaciones en estado degradado o no degradado.

e) La identificación de un factor degradativo, como etapa técnica diferenciada del método (etapa f) de la reivindicación 1). D1 no enseña ningún procedimiento técnico orientado a identificar la causa físico-química de una degradación (por ejemplo, humedad, temperatura, oxidación o fotólisis), ni propone modelos de clasificación que permitan atribuir las variaciones espectrales a mecanismos de degradación específicos.

f) El uso de un láser de cascada cuántica (QCL) o de una fuente infrarroja equivalente para obtener espectros en el infrarrojo medio, tal como se define en la reivindicación 2. D1 se apoya fundamentalmente en espectroscopía Raman y, eventualmente, en el infrarrojo cercano, tecnologías que presentan principios físicos, rangos espectrales y limitaciones analíticas distintas a las del infrarrojo medio empleado en la invención solicitada.

g) La determinación de la uniformidad del contenido mediante la comparación sistemática de espectros obtenidos en distintas zonas de la superficie, conforme a la reivindicación 4, con criterios analíticos específicos derivados de parámetros espectrales y análisis multivariable. En D1, la uniformidad se infiere de manera indirecta a partir de mapas de distribución, pero no se describe un procedimiento técnico reproducible de comparación espectral orientado a determinar uniformidad como variable independiente del método.

h) La determinación del nivel de degradación mediante una sustracción espectral entre un espectro base y el espectro analizado, tal como se reivindica de manera expresa en las reivindicaciones dependientes. D1 no divulga ninguna operación matemática o técnica de sustracción espectral destinada a aislar señales de degradación ni a generar espectros residuales para su posterior clasificación.

i) La identificación del factor degradativo mediante un modelo de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios, según la reivindicación correspondiente. D1 no menciona, ni directa ni indirectamente, el uso de modelos de clasificación basados en aprendizaje de máquina supervisado para atribuir causas de degradación a partir de datos espectrales.

j) La ejecución del procesamiento de datos en un servidor en la nube, con el fin de permitir procesamiento en tiempo real y análisis distribuido, conforme a la reivindicación respectiva. D1 no aborda arquitecturas de cómputo remoto ni distribuidas, ni vincula el entorno de procesamiento con una mejora técnica en la ejecución del método.

En consecuencia, el documento D1 no revela la totalidad ni la combinación funcional de las etapas técnicas que configuran el método reivindicado. Su enfoque se limita a la evaluación no destructiva de la distribución de un principio activo mediante espectroscopía y análisis quimiométrico

convencional, sin abordar de manera integrada la degradación del principio activo, la identificación del factor degradativo ni el uso de inteligencia artificial como núcleo analítico del método.

Por tanto, D1 no anticipa la invención reivindicada ni afecta su novedad, en los términos exigidos por el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, dado que no divulga de forma clara, directa, completa y unitaria la secuencia de etapas técnicas, los medios analíticos ni los efectos técnicos combinados que caracterizan la presente solución.

4. Análisis detallado de D2

El documento D2 corresponde al artículo científico titulado “Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review”, publicado en el *Journal of Pharmaceutical Analysis* (2014, Vol. 4, Issue 3, pp. 159–165). D2 constituye un documento de revisión académica cuyo objetivo es recopilar y sistematizar prácticas generales relacionadas con estudios de degradación forzada y con el desarrollo de métodos indicativos de estabilidad en el ámbito farmacéutico, a partir de lineamientos regulatorios (ICH, FDA) y de técnicas analíticas convencionales ampliamente conocidas.

Desde el punto de vista jurídico-patentario, resulta fundamental destacar que D2 no divulga una solución técnica concreta, ni un método operativo específico susceptible de ser reproducido de manera directa por un experto en la materia, sino que se limita a describir enfoques generales, objetivos regulatorios y consideraciones metodológicas de carácter orientativo.

Naturaleza y alcance técnico real de D2

D2 es, por su propia naturaleza, un review paper, es decir, un documento de síntesis que describe el estado del conocimiento en materia de estudios de degradación forzada. Su contenido se centra en:

- (a) explicar los objetivos regulatorios de los estudios de degradación forzada;
- (b) describir condiciones de estrés típicas (ácidas, básicas, oxidativas, térmicas, fotolíticas);
- (c) reseñar técnicas analíticas convencionales empleadas para la identificación de productos de degradación (principalmente HPLC, LC-MS, UV, PDA); y
- (d) discutir estrategias generales para el desarrollo de métodos indicativos de estabilidad.

D2 no propone un método automatizado, no define una secuencia técnica cerrada de etapas, no divulga algoritmos de análisis, ni describe una arquitectura funcional concreta para la determinación simultánea de concentración, uniformidad y degradación de un principio activo en una formulación farmacéutica.

Diferencias esenciales frente a la invención reivindicada

A la luz de las reivindicaciones vigentes, resulta evidente que D2 no divulga ni sugiere, de manera clara, directa y completa, las características técnicas esenciales del método reivindicado, y en particular no enseña:

- a) Un método automatizado no destructivo para la determinación simultánea de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo, conforme a la reivindicación 1. Por el contrario, D2 se refiere principalmente a estudios de degradación forzada que implican someter la

muestra a condiciones severas de estrés, lo cual es conceptualmente opuesto a un análisis no destructivo basado en espectroscopía in situ.

b) La medición del espectro infrarrojo medio en múltiples puntos de la superficie de una formulación, tal como se define en la etapa a) de la reivindicación 1. D2 no describe mediciones espectroscópicas multipunto sobre superficies de formulaciones sólidas ni propone criterios técnicos mínimos de muestreo espacial.

c) El uso de un láser de cascada cuántica (QCL) o de fuentes equivalentes de infrarrojo medio, conforme a la reivindicación 2. D2 menciona de forma general diversas técnicas analíticas, pero su enfoque se centra mayoritariamente en cromatografía líquida (HPLC, LC-MS) y detectores UV/PDA, sin describir ni sugerir el empleo de espectroscopía infrarroja media de alta potencia como núcleo del método analítico.

d) El análisis de los datos mediante un procesador que integra una inteligencia artificial previamente entrenada, según la etapa c) de la reivindicación 1. D2 no divulga el uso de inteligencia artificial, aprendizaje de máquina ni modelos entrenados para la interpretación automática de datos espectrales. Su análisis se apoya en metodologías analíticas tradicionales y en validaciones estadísticas convencionales.

e) La determinación de la uniformidad del contenido mediante comparación espectral entre distintas zonas de la superficie, conforme a la reivindicación 4. D2 no aborda la uniformidad superficial del principio activo como una variable técnica independiente, ni describe procedimientos de comparación espectral orientados a tal fin.

f) La determinación del nivel de degradación mediante una sustracción espectral entre un espectro base y un espectro analizado, tal como se define en las reivindicaciones dependientes. En D2, la degradación se identifica mediante separación cromatográfica y detección de productos degradados, no mediante operaciones matemáticas de sustracción espectral aplicadas a espectros infrarrojos.

g) La identificación del factor degradativo mediante un modelo de aprendizaje de máquina tipo bosques aleatorios, conforme a la reivindicación correspondiente. D2 se limita a describir factores de estrés conocidos (pH, temperatura, oxidación, luz), pero no enseña ningún mecanismo técnico que permita identificar automáticamente la causa de degradación a partir de patrones de datos analíticos.

h) La ejecución del procesamiento de datos en un servidor en la nube, con fines de procesamiento en tiempo real, conforme a las reivindicaciones dependientes. D2 no aborda arquitecturas de cómputo, ni procesamiento distribuido, ni análisis automatizado en tiempo real.

Más allá de la ausencia de coincidencia técnica directa, existe una incompatibilidad conceptual fundamental entre el enfoque de D2 y la invención solicitada. D2 se apoya en el paradigma de la degradación forzada, que presupone la destrucción parcial y controlada del producto para generar degradantes que luego son analizados mediante técnicas separativas. En contraste, la invención reivindicada se basa en un paradigma radicalmente distinto: la detección no destructiva de degradación real o incipiente mediante análisis espectroscópico y procesamiento inteligente de datos, sin someter la muestra a condiciones artificiales de estrés.

Esta diferencia no es meramente operativa, sino que afecta el objetivo técnico, el tipo de información extraída, los medios analíticos empleados y el modo de ejecución del método. En consecuencia, un experto en la materia no encontraría en D2 motivación técnica alguna para modificar o complementar el método descrito en D1 con las enseñanzas de D2 para arribar a la solución reivindicada.

En virtud de lo anterior, se concluye que D2 no divulga, no anticipa ni sugiere la invención reivindicada, ni de forma individual ni en combinación con otros documentos del estado de la técnica. Su carácter de documento de revisión, su enfoque descriptivo y su dependencia de técnicas analíticas convencionales lo privan de la capacidad de afectar la novedad de la solicitud conforme al artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Asimismo, D2 no proporciona motivación técnica válida que permita a una persona versada en la materia combinar sus enseñanzas con las de D1 para llegar, de manera evidente, al método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial que constituye la presente invención, aspecto que será desarrollado con mayor detalle en el análisis de nivel inventivo correspondiente.

5. Diferencias técnicas comunes a D1 y D2

Además de las diferencias específicas previamente analizadas frente a cada uno de los documentos D1 y D2, existen divergencias técnicas transversales que permiten afirmar que la invención reivindicada se aparta de manera clara y sustancial del estado de la técnica citado por la Oficina. Estas diferencias comunes refuerzan el carácter novedoso y distintivo del método propuesto, en la medida en que no se encuentran divulgadas, anticipadas ni sugeridas —ni de forma directa ni implícita— en ninguno de los documentos citados, ni en una eventual combinación entre ellos.

a) Integración metodológica en un único flujo analítico automatizado

La invención reivindicada define un método automatizado integral, en el cual la medición espectroscópica, el procesamiento de datos, la determinación de concentración, la evaluación de la uniformidad y la identificación de degradación y de su factor causal se encuentran articuladas dentro de una única secuencia técnica continua, ejecutada por un procesador que integra una inteligencia artificial previamente entrenada.

Ni D1 ni D2 divulgan un flujo metodológico de esta naturaleza. D1 se limita a la obtención de datos espectroscópicos para evaluar distribución espacial y contenido, sin integrar análisis de degradación ni identificación causal dentro del mismo método. D2, por su parte, describe de forma fragmentaria distintos ensayos analíticos y estudios de degradación forzada, sin estructurarlos como un método automatizado, continuo y reproducible.

b) Determinación simultánea y no destructiva de múltiples variables críticas

El método reivindicado permite determinar de manera simultánea y no destructiva la concentración del principio activo, la uniformidad de su distribución superficial y la presencia de degradación, todo ello a partir de mediciones espectrales realizadas directamente sobre la formulación.

En contraste, D1 se limita a la evaluación de distribución y contenido, sin abordar la degradación como variable técnica independiente. D2, por el contrario, se basa en la degradación forzada del producto mediante condiciones severas de estrés, lo que presupone la alteración irreversible de la muestra y excluye cualquier análisis no destructivo. Ninguno de los documentos enseña ni sugiere la evaluación concurrente de estas tres variables dentro de un mismo método.

c) Uso de espectroscopía infrarroja media como núcleo analítico del método

La invención reivindicada se fundamenta en la medición del espectro infrarrojo medio, preferentemente mediante un láser de cascada cuántica (QCL), con el fin de evitar el solapamiento espectral con excipientes y maximizar la especificidad analítica.

Ni D1 ni D2 emplean ni sugieren este enfoque. D1 se apoya en espectroscopía Raman confocal y, eventualmente, en infrarrojo cercano, técnicas que presentan limitaciones intrínsecas en cuanto a solapamiento de señales y sensibilidad a matrices complejas. D2, por su parte, se centra casi exclusivamente en técnicas cromatográficas separativas (HPLC, LC-MS) y detectores UV, sin considerar la espectroscopía infrarroja media como herramienta principal de análisis.

d) Análisis avanzado de datos mediante inteligencia artificial entrenada

Una diferencia técnica esencial común frente a D1 y D2 reside en el uso de una inteligencia artificial previamente entrenada como núcleo del procesamiento de datos espectrales. En la invención reivindicada, la IA no se limita a ajustar curvas de calibración, sino que:

- (i) determina la concentración mediante modelos multivariantes (PLS);
- (ii) evalúa la uniformidad mediante comparación sistemática de espectros multipunto;
- (iii) detecta desviaciones espectrales asociadas a degradación; y
- (iv) clasifica el factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

D1 no divulga inteligencia artificial como elemento decisonal del método, y D2 no aborda en absoluto el uso de aprendizaje de máquina para el análisis automatizado de datos analíticos. En ninguno de los documentos se enseña una arquitectura analítica basada en entrenamiento previo, reconocimiento de patrones y clasificación automática.

e) Identificación técnica del factor degradativo a partir de sustracción espectral

El método reivindicado incorpora una operación técnica específica de sustracción espectral entre un espectro base y el espectro analizado, a partir de la cual la inteligencia artificial identifica la causa de la degradación del principio activo.

Este enfoque no se encuentra en D1 ni en D2. D1 no contempla la degradación como variable analítica ni propone operaciones matemáticas orientadas a aislar señales residuales. D2 identifica factores degradativos únicamente de forma teórica y experimental mediante la aplicación deliberada de condiciones de estrés, sin ningún procedimiento analítico que permita inferir la causa de degradación a partir de datos espectrales obtenidos de una muestra en estado real.

f) Arquitectura computacional orientada a procesamiento en tiempo real

La invención reivindicada contempla la posibilidad de ejecutar el procesamiento de datos en un servidor en la nube, permitiendo el análisis en tiempo real de grandes volúmenes de datos espectrales y la ejecución eficiente de modelos de inteligencia artificial.

D1 no describe arquitecturas de cómputo distribuido ni procesamiento remoto, y D2 no aborda aspectos computacionales del análisis de datos, limitándose a la descripción de técnicas analíticas tradicionales que presuponen análisis posterior y fuera de línea.

g) Finalidad técnica y problema técnico abordado

Finalmente, la finalidad técnica de la invención reivindicada difiere de manera sustancial de la perseguida por D1 y D2. Mientras que D1 busca caracterizar la distribución espacial de un componente en un dispositivo médico y D2 se orienta a generar degradantes para validar métodos analíticos, la presente invención resuelve un problema técnico distinto: permitir la evaluación rápida, no destructiva y automatizada del estado real de una formulación farmacéutica, incluyendo su concentración, uniformidad y degradación, con capacidad adicional de identificar la causa de dicha degradación.

6. Formulación del problema técnico objetivo

De conformidad con la metodología reiteradamente desarrollada por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina para el examen del requisito de nivel inventivo (en particular en las Interpretaciones Prejudiciales 141-IP-2014 y 589-IP-2016), el análisis debe partir de la correcta identificación del problema técnico objetivo, formulado a partir de las limitaciones reales del estado de la técnica más cercano, evitando cualquier razonamiento retrospectivo (*ex post facto*). Esta formulación resulta esencial para evaluar si la solución reivindicada habría sido evidente para una persona versada en la materia al momento de la solicitud.

En el presente caso, a partir del análisis de los documentos D1 y D2, se identifica que el estado de la técnica presenta, de manera conjunta, las siguientes limitaciones técnicas:

- (i) la incapacidad de evaluar de forma no destructiva el estado real de una formulación farmacéutica;
- (ii) la ausencia de métodos que permitan determinar simultáneamente concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo;
- (iii) la dependencia de técnicas analíticas separativas o de ensayos de degradación forzada que requieren la alteración deliberada de la muestra; y
- (iv) la falta de mecanismos automatizados que permitan identificar no solo la degradación, sino también su factor causal, a partir de datos analíticos obtenidos directamente de la formulación.

Sobre esta base, el problema técnico objetivo que enfrenta la invención puede formularse de la siguiente manera:

¿Cómo desarrollar un método automatizado y no destructivo que permita determinar, a partir de mediciones directas sobre una formulación farmacéutica, la concentración del principio activo, la uniformidad de su distribución y la presencia de degradación, con capacidad adicional de identificar el factor degradativo, superando las limitaciones de las técnicas analíticas convencionales y de los estudios de degradación forzada del estado de la técnica?

Este problema técnico no se encuentra planteado ni resuelto en los documentos citados por la Oficina.

El documento D1 (US2008228428) se limita a la evaluación no destructiva de la distribución espacial y, en ciertos casos, de la cantidad relativa de un principio activo mediante espectroscopía Raman y modelos de calibración. Sin embargo, D1 no aborda la degradación del principio activo como variable técnica independiente, ni propone la identificación de factores degradativos, ni integra estos análisis dentro de un método automatizado basado en inteligencia artificial.

Por su parte, el documento D2, al tratarse de un artículo de revisión sobre estudios de degradación forzada, parte de un enfoque diametralmente distinto: la generación deliberada de degradantes mediante condiciones severas de estrés y su posterior análisis mediante técnicas separativas. D2 no contempla métodos no destructivos, ni análisis espectroscópicos multipunto, ni procesamiento automatizado de datos, ni mucho menos la identificación algorítmica de la causa de degradación a partir de datos espectrales.

Tal como lo ha señalado el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la Interpretación Prejudicial 371-IP-2021, el problema técnico objetivo debe formularse a partir de las deficiencias del estado de la técnica más cercano, y no a partir de la solución propuesta. En este caso, ni D1 ni D2 reconocen siquiera la necesidad de un método que permita evaluar, de forma integrada y automatizada, el estado real de una formulación farmacéutica sin destruirla.

La solución reivindicada responde a este problema técnico mediante un método que articula de manera funcional y sinérgica:

- (a) la medición del espectro infrarrojo medio en múltiples puntos de la superficie de la formulación;
- (b) el análisis de los datos espectrales mediante una inteligencia artificial previamente entrenada, incluyendo modelos multivariantes de regresión (PLS);
- (c) la determinación de la uniformidad mediante comparación espectral multipunto;
- (d) la detección de degradación mediante sustracción espectral; y
- (e) la identificación del factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

El resultado técnico alcanzado (esto es, la evaluación automatizada, no destructiva y simultánea de concentración, uniformidad y degradación, con identificación de la causa de esta última) no se deriva de manera evidente del estado de la técnica citado.

En relación con una eventual combinación de D1 y D2, el Tribunal ha sido claro, particularmente en la Interpretación Prejudicial 475-IP-2022, al señalar que la combinación de documentos del estado de la técnica solo es admisible cuando existe una motivación técnica clara y objetiva que conduzca al experto en la materia a realizar dicha combinación para resolver el mismo problema técnico. En ausencia de tal motivación, cualquier combinación constituye un razonamiento retrospectivo inadmisibles.

En el presente caso, no existe motivación técnica razonable que conduzca a combinar:

- un documento orientado a la caracterización espectral de distribución (D1), con
- un documento de revisión centrado en degradación forzada y técnicas cromatográficas (D2),

para arribar a un método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial como el aquí reivindicado.

Por el contrario, una eventual combinación requeriría reconstruir artificialmente las enseñanzas de ambos documentos con conocimiento previo de la invención, lo cual constituye un ejercicio *ex post*

facto expresamente proscrito por la jurisprudencia comunitaria. En consecuencia, la correcta formulación del problema técnico objetivo confirma que la solución reivindicada no resulta obvia para una persona versada en la materia y satisface plenamente el requisito de nivel inventivo, conforme al artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7. Nivel inventivo del proceso

El señor Examinador considera que las características técnicas definidas en la reivindicación 1 podrían derivarse de manera evidente a partir de una combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Con el debido respeto, dicha conclusión no resulta jurídicamente ni técnicamente sostenible, en la medida en que la invención reivindicada introduce un método automatizado, no destructivo e integrado, cuya lógica operativa, secuencia técnica y efectos alcanzados no se desprenden ni se sugieren en el estado de la técnica citado, ni de forma individual ni mediante una combinación razonada de documentos.

De conformidad con la doctrina reiterada del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (en particular en la Interpretación Prejudicial 141-IP-2014), el análisis del nivel inventivo exige determinar si la solución reivindicada habría resultado evidente para una persona versada en la materia, a partir del estado de la técnica más cercano y sin recurrir a razonamientos retrospectivos. En este caso, tal evidencia no se configura.

El documento D1 (US2008228428) divulga un método de evaluación no destructiva orientado a la determinación de la distribución espacial y, en ciertos casos, del contenido relativo de un principio activo mediante espectroscopía Raman confocal y modelos de calibración. No obstante, D1 no enseña:

- (i) la determinación simultánea de concentración, uniformidad y degradación del principio activo;
 - (ii) el uso de espectroscopía infrarroja media para evitar solapamientos espectrales;
 - (iii) la integración de una inteligencia artificial entrenada como núcleo decisional del método;
- ni
- (iv) la identificación técnica del factor degradativo a partir de operaciones de sustracción espectral y clasificación automática.

Por su parte, el documento D2, al tratarse de un artículo de revisión sobre estudios de degradación forzada, se limita a describir prácticas regulatorias y técnicas analíticas convencionales para generar degradantes mediante condiciones severas de estrés y analizarlos posteriormente, principalmente mediante técnicas cromatográficas. Tal como lo ha señalado el Tribunal en la Interpretación Prejudicial 589-IP-2016, los documentos de revisión que describen enfoques generales o marcos teóricos no pueden equipararse a divulgaciones técnicas concretas aptas para anticipar o volver evidente una solución específica. D2 no propone un método automatizado, no destructivo ni basado en análisis espectroscópico inteligente, y mucho menos la identificación algorítmica de la causa de degradación.

El carácter inventivo del proceso reivindicado reside en la integración funcional de una secuencia técnica inédita, en la cual:

- (a) se mide el espectro infrarrojo medio en múltiples puntos de la superficie de la formulación;
- (b) se procesan los datos mediante una inteligencia artificial previamente entrenada;
- (c) se determina la concentración mediante modelos multivariantes (PLS);
- (d) se evalúa la uniformidad mediante comparación espectral multipunto;
- (e) se detecta la degradación mediante sustracción espectral; y
- (f) se identifica el factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

Esta articulación metodológica no se encuentra descrita ni sugerida en D1 ni en D2. Como lo ha precisado el Tribunal en la Interpretación Prejudicial 371-IP-2021, el nivel inventivo se configura cuando la solución propuesta introduce una relación funcional nueva entre elementos conocidos, generando un efecto técnico que no era previsible a partir del estado de la técnica. En el presente caso, el efecto técnico alcanzado consiste en la posibilidad de evaluar, de forma automatizada y no destructiva, el estado real de una formulación farmacéutica, incluyendo no solo la concentración y uniformidad del principio activo, sino también su degradación y la causa de esta, todo ello a partir de un único flujo analítico.

Desde la perspectiva de una eventual combinación de D1 y D2, el Tribunal ha sido enfático (particularmente en la Interpretación Prejudicial 475-IP-2022) en que dicha combinación solo es admisible cuando existe una motivación técnica clara, objetiva y verificable que conduzca al experto en la materia a unir sus enseñanzas para resolver el mismo problema técnico. En el presente caso, no existe tal motivación: D1 se orienta a la caracterización espectral de distribución y D2 a la generación deliberada de degradantes mediante estrés, respondiendo a problemas técnicos distintos y conceptualmente incompatibles con el método no destructivo reivindicado.

Por lo anterior, la supuesta combinación de D1 y D2 solo sería posible mediante una reconstrucción *ex post facto* del estado de la técnica, utilizando el conocimiento previo de la invención como guía, lo cual resulta expresamente inadmisibles conforme a la jurisprudencia comunitaria. Por tanto, la solución reivindicada no resulta evidente para una persona versada en la materia y cumple plenamente con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7.1 Incompatibilidad funcional y de propósito entre D1 y D2

Uno de los elementos determinantes para descartar la combinación de los documentos D1 y D2 como fundamento para cuestionar el nivel inventivo de la presente invención radica en la divergencia profunda de propósito técnico, enfoque metodológico y lógica operativa que caracteriza a cada uno de dichos antecedentes, aun cuando, de manera superficial, ambos se relacionen con el análisis de principios activos en contextos farmacéuticos o biomédicos.

En efecto, el documento D1 (US2008228428) se orienta a la evaluación no destructiva de la distribución espacial y, en ciertos casos, del contenido relativo de un principio activo en un objeto o dispositivo médico, empleando espectroscopía Raman confocal y modelos de calibración quimiométricos. Su finalidad técnica se limita a caracterizar la presencia y localización de un componente dentro de una matriz, sin abordar la degradación química del analito como variable

técnica autónoma ni la identificación de las causas de dicha degradación. D1 responde, por tanto, a un problema técnico distinto, centrado en la caracterización espacial y cuantitativa, y no en la evaluación integral del estado de una formulación farmacéutica.

Por su parte, el documento D2, al tratarse de un artículo de revisión sobre estudios de degradación forzada, persigue un objetivo completamente diferente: describir y sistematizar prácticas experimentales destinadas a generar degradantes mediante la aplicación deliberada de condiciones severas de estrés (pH extremo, temperatura, oxidación, luz), con el fin de validar métodos analíticos indicativos de estabilidad. Su propósito no es evaluar el estado real de una formulación sin alterarla, sino provocar activamente su degradación para estudiar los productos resultantes. D2 no propone métodos automatizados, no destructivos ni basados en análisis espectroscópico inteligente, ni contempla la identificación algorítmica del factor degradativo a partir de datos obtenidos directamente de la muestra en condiciones normales.

Así, aunque ambos documentos se inscriben de forma amplia en el dominio del análisis de principios activos, abordan necesidades técnicas radicalmente distintas:

- D1 se enfoca en la caracterización espectral de distribución y contenido, sin tratamiento de degradación ni análisis causal.
- D2 se orienta a la generación experimental de degradantes y al análisis posterior mediante técnicas separativas, presuponiendo la alteración deliberada de la muestra.

Desde esta perspectiva, la combinación de sus enseñanzas exigiría reconciliar dos paradigmas técnicos incompatibles: por un lado, un enfoque no destructivo de caracterización espectral (D1), y por otro, un enfoque destructivo basado en estrés químico y análisis cromatográfico (D2). Tal conciliación no se desprende de manera natural ni lógica del estado de la técnica.

Tal como lo ha señalado el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la Interpretación Prejudicial 589-IP-2016, no puede considerarse evidente una invención cuando los documentos que se pretenden combinar no responden al mismo problema técnico ni persiguen una finalidad coincidente, dado que en tal escenario no existe una motivación técnica objetiva que conduzca al experto en la materia a integrar sus enseñanzas.

Asimismo, conforme a lo precisado en la Interpretación Prejudicial 371-IP-2021, el análisis de nivel inventivo debe partir del estado de la técnica más cercano y de sus deficiencias reales. En el presente caso, ni D1 ni D2 reconocen la necesidad de un método que permita evaluar, de forma automatizada y no destructiva, la concentración, la uniformidad y la degradación del principio activo, ni mucho menos identificar la causa de dicha degradación a partir de datos espectrales.

Desde el punto de vista de una persona versada en la materia, no existiría motivación técnica razonable para combinar:

- (i) un documento orientado a la caracterización espectral de distribución sin análisis de degradación, con
- (ii) un documento de revisión que describe ensayos destructivos de degradación forzada,

para arribar a un método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial como el reivindicado.

Como ha reiterado el Tribunal en las Interpretaciones Prejudiciales 141-IP-2014 y 475-IP-2022, toda combinación de documentos que solo resulte posible a partir del conocimiento previo de la invención constituye un razonamiento retrospectivo (*ex post facto*), incompatible con el examen objetivo del nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En consecuencia, la incompatibilidad funcional y de propósito entre D1 y D2 impide considerarlos combinables de manera legítima para cuestionar el nivel inventivo de la presente solicitud. No resulta jurídicamente ni técnicamente válido suponer que un experto en la materia, enfrentado al problema técnico resuelto por la invención (esto es, desarrollar un método automatizado y no destructivo que permita determinar concentración, uniformidad, degradación e identificar el factor degradativo de una formulación farmacéutica) encontraría en D1 y D2 enseñanzas compatibles o convergentes que lo condujeran de manera evidente a la solución reivindicada.

7.2. Ausencia de motivación técnica para combinar las enseñanzas de D1 y D2

Más allá de la incompatibilidad funcional y de propósito previamente expuesta entre los documentos D1 y D2, resulta igualmente determinante destacar la ausencia total de motivación técnica objetiva que pudiera conducir a una persona versada en la materia a combinar sus enseñanzas para arribar al método reivindicado en la presente solicitud.

De conformidad con los criterios desarrollados por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (en particular en la Interpretación Prejudicial 141-IP-2014), el examen del nivel inventivo no se limita a verificar si los elementos de la invención pueden encontrarse dispersos en el estado de la técnica, sino que exige determinar si el experto en la materia habría tenido una razón técnica clara, previa y funcional para integrar dichos elementos con el fin de resolver un mismo problema técnico. Esta motivación no puede construirse a posteriori, sino que debe desprenderse de manera directa del contenido y finalidad de los documentos citados.

En el presente caso, ni D1 ni D2 identifican ni plantean el problema técnico que resuelve la invención, esto es, la necesidad de contar con un método automatizado, no destructivo y basado en análisis espectroscópico inteligente que permita determinar, de forma integrada, la concentración del principio activo, la uniformidad de su distribución y la presencia de degradación, con capacidad adicional de identificar el factor degradativo a partir de datos obtenidos directamente de la formulación.

El documento D1 (US2008228428) se circunscribe a la caracterización espectral de distribución y contenido mediante técnicas Raman y modelos de calibración, sin abordar la degradación como variable técnica autónoma ni proponer mecanismos analíticos para identificar su causa. En consecuencia, D1 no ofrece indicio alguno que motive al experto a extender su enseñanza hacia la detección de degradación real, mucho menos hacia la identificación algorítmica del factor degradativo mediante inteligencia artificial.

Por su parte, el documento D2, en su carácter de artículo de revisión sobre degradación forzada, se limita a describir prácticas experimentales destinadas a generar degradantes mediante condiciones

de estrés y analizarlos mediante técnicas separativas convencionales. Tal como lo ha precisado el Tribunal en la Interpretación Prejudicial 589-IP-2016, este tipo de documentos, de naturaleza descriptiva y orientativa, no proporcionan enseñanzas técnicas concretas que puedan servir de base para derivar de manera evidente una solución específica. D2 no propone métodos no destructivos, no contempla análisis espectroscópico multipunto ni sugiere el uso de inteligencia artificial para el procesamiento automatizado de datos.

Desde esta perspectiva, no existe una relación lógica ni funcional entre las enseñanzas de D1 y D2 que permita al experto en la materia inferir que su combinación conduciría a un método como el reivindicado. Como ha señalado el Tribunal en la Interpretación Prejudicial 371-IP-2021, la combinación de documentos solo es legítima cuando ambos responden a un mismo problema técnico o cuando uno de ellos ofrece una solución parcial claramente aplicable al problema abordado por el otro. Ninguna de estas circunstancias se presenta en el caso analizado.

Por el contrario, una eventual combinación de D1 y D2 exigiría asumir, sin fundamento técnico previo, que un método de caracterización espectral orientado a distribución (D1) podría integrarse con un enfoque de degradación forzada y análisis cromatográfico (D2) para desarrollar un método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial. Esta integración no se desprende de los objetivos, principios de funcionamiento ni resultados esperados de los documentos citados, y solo sería concebible a partir del conocimiento previo de la invención.

Tal como lo ha reiterado el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la Interpretación Prejudicial 475-IP-2022, toda combinación que requiera reconstruir el estado de la técnica utilizando la invención como guía constituye un razonamiento retrospectivo (*ex post facto*), incompatible con el análisis objetivo del nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486.

Así, la ausencia de motivación técnica razonable para combinar las enseñanzas de D1 y D2 confirma que la solución reivindicada no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, careciendo el experto en la materia de expectativa razonable de éxito para arribar al método propuesto. Por tanto, la presente invención cumple plenamente con el requisito de nivel inventivo, conforme a lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7.3. Ausencia de características triviales o evidentes en la configuración técnica reivindicada

En relación con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, resulta necesario precisar que la invención reivindicada no incorpora características triviales, rutinarias ni derivables de manera directa del estado de la técnica, ni consideradas de forma aislada ni mediante una hipotética combinación de documentos previos.

La memoria descriptiva pone de manifiesto una configuración técnica compleja e integrada, estructurada como un método automatizado en el que cada etapa analítica cumple una función específica dentro de un flujo operativo continuo, coordinado y reproducible. Dicha configuración no responde a una simple agregación de técnicas conocidas, sino a una organización funcional nueva de operaciones analíticas que cooperan entre sí para resolver un problema técnico no abordado previamente.

En particular, el método reivindicado articula de manera sinérgica:

- (a) la medición del espectro infrarrojo medio en múltiples puntos de la superficie de la formulación;
- (b) el procesamiento de los datos espectrales mediante una inteligencia artificial previamente entrenada;
- (c) la determinación de la concentración del principio activo mediante modelos multivariantes de regresión (PLS);
- (d) la evaluación de la uniformidad del contenido mediante comparación sistemática de espectros multipunto;
- (e) la detección de degradación mediante una operación específica de sustracción espectral; y
- (f) la identificación del factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

Cada una de estas etapas, considerada de manera aislada, podría corresponder a herramientas analíticas conocidas; sin embargo, su integración funcional dentro de un único método automatizado, orientado a la evaluación no destructiva del estado real de una formulación farmacéutica, no se desprende de manera evidente del estado de la técnica. Tal como lo ha precisado el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la Interpretación Prejudicial 141-IP-2014, el nivel inventivo no se excluye por el hecho de que los elementos individuales sean conocidos, cuando su combinación genera una solución técnica que no era previsible para el experto en la materia.

La no trivialidad de la invención se refuerza por el hecho de que el método no se limita a producir un único resultado analítico, sino que permite obtener múltiples parámetros críticos (concentración, uniformidad, degradación y causa de degradación) a partir de un mismo conjunto de datos espectrales, sin destruir la muestra ni someterla a condiciones artificiales de estrés. Este efecto técnico conjunto no se encuentra anticipado ni sugerido en D1 ni en D2.

Como ha reiterado el Tribunal en la Interpretación Prejudicial 371-IP-2021, una configuración técnica no puede considerarse evidente cuando introduce una relación funcional distinta entre elementos conocidos, produciendo un efecto técnico cualitativamente diferente al esperado a partir del estado de la técnica. En el presente caso, la relación funcional entre espectroscopía infrarroja media, análisis multivariable, inteligencia artificial y clasificación automática de degradantes excede claramente una aplicación rutinaria de técnicas analíticas conocidas.

Asimismo, conforme a la Interpretación Prejudicial 589-IP-2016, no puede calificarse como obvia una solución que exige decisiones técnicas específicas sobre cómo integrar, entrenar y coordinar distintas herramientas analíticas para resolver un problema que no estaba previamente identificado. La configuración reivindicada no surge de una optimización incremental de D1 o D2, sino de una concepción metodológica distinta.

En definitiva, el valor inventivo de la presente invención radica en la organización funcional novedosa de etapas analíticas conocidas dentro de un método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial, que produce un efecto técnico no anticipable: la evaluación integral del estado de una formulación farmacéutica y la identificación de la causa de su degradación a partir de datos espectrales directos. Tal configuración no resulta evidente para una persona versada en la materia y

satisface plenamente el requisito de nivel inventivo, conforme al artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7.4. Efecto técnico distinto y no previsible

Finalmente, la combinación de características técnicas que conforman la presente invención produce un efecto técnico distinto y no previsible para una persona versada en la materia. La invención no consiste en la mera yuxtaposición de técnicas analíticas conocidas, sino en la articulación funcional de un método automatizado, no destructivo y basado en inteligencia artificial, que permite evaluar de manera integral el estado real de una formulación farmacéutica a partir de datos espectrales obtenidos directamente de la muestra.

En particular, la invención logra:

a) La determinación simultánea y automatizada de múltiples parámetros críticos — concentración del principio activo, uniformidad de su distribución, presencia de degradación y causa de dicha degradación— a partir de un mismo conjunto de datos espectrales, sin necesidad de realizar ensayos independientes ni destruir la muestra;

b) Una mejora sustancial en la especificidad analítica, derivada del uso del espectro infrarrojo medio, preferentemente obtenido mediante un láser de cascada cuántica (QCL), lo que permite minimizar el solapamiento de señales provenientes de excipientes y detectar variaciones espectrales asociadas a degradación incipiente;

c) Un procesamiento avanzado e inteligente de los datos, mediante la integración de modelos multivariantes de regresión (PLS) y modelos de aprendizaje de máquina previamente entrenados, que permiten no solo cuantificar el analito, sino también reconocer patrones espectrales complejos y clasificarlos de acuerdo con factores degradativos específicos; y

d) Una evaluación no destructiva y reproducible del estado real de la formulación, que reduce tiempos de análisis, elimina la necesidad de preparación de muestra y evita la aplicación de condiciones artificiales de estrés, propias de los estudios de degradación forzada del estado de la técnica.

Estos efectos técnicos no pueden deducirse directamente de las enseñanzas individuales de los documentos citados por la Oficina. En efecto:

– El documento D1 se limita a la caracterización espectral de distribución y contenido relativo del principio activo, sin abordar la degradación como variable técnica autónoma ni la identificación de su causa;

– El documento D2 describe enfoques de degradación forzada y análisis posterior mediante técnicas separativas, partiendo de la destrucción deliberada de la muestra y sin contemplar métodos automatizados, no destructivos ni basados en inteligencia artificial.

Ninguno de estos documentos sugiere que la integración funcional de espectroscopía infrarroja media, análisis multivariable, inteligencia artificial y clasificación automática de degradantes pueda

permitir, de manera simultánea, evaluar concentración, uniformidad y degradación, ni mucho menos identificar la causa de esta última a partir de datos espectrales directos.

Los resultados alcanzados por la presente invención constituyen, por tanto, un efecto técnico sinérgico e inesperado, derivado de la interacción cooperativa entre técnicas analíticas y herramientas de procesamiento de datos que, hasta el momento, se empleaban de forma aislada o con finalidades distintas. El método reivindicado alcanza un rendimiento técnico que supera ampliamente el efecto previsible de la mera suma de sus componentes, introduciendo un nuevo paradigma de análisis automatizado aplicado al control de calidad farmacéutico.

De conformidad con la doctrina reiterada del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (en particular en las Interpretaciones Prejudiciales 141-IP-2014 y 371-IP-2021), existe nivel inventivo cuando la combinación de elementos conocidos produce un efecto técnico distinto y no anticipable para una persona versada en la materia. En el presente caso, la invención satisface plenamente dicho criterio, pues no representa una simple variación del estado de la técnica, sino una solución técnica superior que redefine la forma en que se evalúa el estado de una formulación farmacéutica mediante métodos automatizados e inteligentes.

8. Conclusión

A la luz de los argumentos técnicos y jurídicos desarrollados a lo largo del presente escrito, y conforme a los criterios interpretativos reiteradamente establecidos por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la aplicación de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, se concluye que la invención reivindicada en la solicitud NC2022/0007671, titulada “Método automatizado para la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo en formulaciones farmacéuticas”, cumple plenamente con los requisitos sustantivos de patentabilidad exigidos por la normativa comunitaria andina.

En lo que respecta al requisito de novedad, se ha demostrado de manera clara y suficiente que ninguno de los documentos citados por la Oficina —en particular el documento D1— revela, de forma directa, completa, inequívoca y unitaria, la secuencia técnica de etapas que caracteriza al método reivindicado, ni la combinación funcional de sus elementos esenciales. En especial, el estado de la técnica no divulga un método que permita, a partir de mediciones espectroscópicas directas sobre la formulación, determinar de manera automatizada y no destructiva la concentración del principio activo, la uniformidad de su distribución y la presencia de degradación, con capacidad adicional de identificar el factor degradativo mediante inteligencia artificial previamente entrenada. En consecuencia, no se configura ninguna anticipación en los términos exigidos por el artículo 16 de la Decisión 486 y la doctrina vinculante del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

Asimismo, en relación con el requisito de nivel inventivo, se ha acreditado que la solución técnica reivindicada no resulta evidente para una persona versada en la materia a partir del estado de la técnica considerado de forma individual o combinada. Los documentos D1 y D2 responden a problemas técnicos distintos, persiguen finalidades no coincidentes y se basan en paradigmas analíticos incompatibles, sin que exista motivación técnica razonable que conduzca a su combinación para resolver el problema técnico objetivo abordado por la presente invención. La integración funcional de espectroscopía infrarroja media, análisis multivariable, inteligencia artificial y clasificación automática de degradantes produce un efecto técnico distinto y no previsible, lo cual satisface plenamente el estándar establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, conforme a la jurisprudencia comunitaria aplicable.

La invención objeto del presente expediente constituye, además, una solución técnica concreta, reproducible y técnicamente verificable, aplicable al control de calidad farmacéutico, al análisis de estabilidad de formulaciones y a entornos de producción o aseguramiento de calidad que requieren resultados rápidos, confiables y no destructivos. Su implementación permite optimizar tiempos de análisis, reducir la manipulación de muestras y obtener información crítica sobre el estado real de una formulación farmacéutica mediante un único flujo analítico automatizado

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fredy S. Merino', with a stylized flourish at the end.

Fredy S. Merino

C.C. 1043177293

T.P. 268742 del C.S. de la J.

Anexos: pliego reivindicatorio y capítulo descriptivo modificados.

5 **Método automatizado para la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo en formulaciones farmacéuticas**

Campo de la invención

10 La siguiente invención pertenece al campo de la química farmacéutica. Específicamente en lo relacionado con uniformidad de los principios activos en las formulaciones.

Estado de la técnica

Dentro del estado de la técnica, se encontraron resultados que sirven de antecedentes
15 técnicos a la solución que se pretende proteger. Encontrándose como único resultado relevante el que se describe a continuación.

US2008228428 “Sistema y método para la determinación no destructiva de la distribución espacial cuantitativa de componentes de un producto médico”. Un método y sistema para el análisis no destructivo de dispositivos médicos. Utiliza un microscopio Raman confocal y
20 otras herramientas analíticas no destructivas para evaluar la distribución espacial de los componentes de un objeto como la distribución de un ingrediente farmacéutico activo (API) dentro de un polímero matriz. En una realización preferida, se utilizó espectroscopia Raman confocal para diferenciar cada componente que se encuentra en el stent coronario liberador de sirolimus. Las características espectrales únicas identificadas para cada componente se
25 usaron luego para desarrollar tres curvas de calibración separadas para describir la fase sólida de distribución que se encuentra en los stents recubiertos con polímero de fármaco. Las curvas de calibración fueron obtenidas mediante el análisis de perfiles de profundidad espectral Raman confocal de un conjunto de 16 formulaciones únicas de recubrimientos de polímeros de fármacos rociados sobre stents y sustratos planos.

30

Este método comprende el uso de espectroscopía Raman e instrumentos del infrarrojo cercano. Con metodologías de este tipo, el grado de discriminación de las composiciones está limitado al existir solapamiento de las señales que emiten el resto de compuestos excipientes y tampoco permiten determinar el nivel de degradación del principio activo. Por

5 otra parte, analizar el espectro por medio de refractancia en el infrarrojo medio, conlleva la dificultad de que la cantidad de luz infrarroja reflejada es extremadamente baja, lo que dificulta sobremanera el análisis en ese espectro.

El método propuesto utiliza un láser de alta potencia que trabaja en el infrarrojo medio, lo que significa que no existe riesgo de solapamiento de señales con los excipientes y/o
10 impurezas en la formulación. Adicionalmente, los datos obtenidos por espectrometría son analizados a través de un modelo de cuadrados mínimos parciales (PLS) implementados a una inteligencia artificial entrenada. Esto facilita la determinación de la concentración de componente activo de manera inmediata, así como la homogeneidad de su distribución en la muestra analizada. Adicionalmente, a través de un proceso de sustracción entre los
15 espectros encontrados y un espectro base, es posible determinar si existe degradación en el ingrediente activo, así como identificar la causa de la misma. Al igual que con la detección de la concentración del principio activo, la determinación del factor degradante se realiza por medio de la inteligencia artificial que utiliza un modelo de aprendizaje de máquina del tipo bosques aleatorios.

20

Breve descripción de la invención

La presente solución consiste en un método que permite determinar la cantidad y
25 uniformidad de contenido de principio activo en una formulación farmacéutica. Dicho método comprende la lectura por espectroscopía de la señal infrarroja del principio activo, usando preferiblemente un láser de cascada cuántica (QCL), aunque otras técnicas de espectroscopía también son válidas. La data que se obtiene de la espectroscopía es analizada a través de un modelo de análisis multivariable de cuadrados mínimos parciales
30 (PLS) y con ello se entrena una inteligencia artificial que luego es capaz de determinar la concentración del principio activo en la formulación farmacéutica. Así, haciendo medidas en diferentes puntos físicos de la formulación es posible obtener también la distribución del principio activo dentro de la misma y por ende, su uniformidad.

35 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1. La figura 1 muestra un diagrama de flujo del proceso.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se ubica en el sector de la química farmacéutica, específicamente en el ámbito de las técnicas analíticas no destructivas para el control de calidad de formulaciones farmacéuticas sólidas y en polvo. Involucra tecnologías de espectroscopía infrarroja, procesamiento multivariable de datos, e inteligencia artificial aplicada al análisis químico.

El problema que se pretende resolver radica en la dificultad para determinar la concentración y uniformidad en la distribución de un principio activo dentro de una formulación farmacéutica sin destruirla. Regularmente, la determinación de la concentración, degradación y uniformidad de una formulación, implica su disolución y análisis de los componentes que la integran, siendo necesario emplear tiempo y recursos en preparar una muestra que luego será destruida. Otras técnicas que también permiten el análisis sin preparación de muestra, trabajan con el espectro infrarrojo cercano como la espectroscopía del infrarrojo cercano, la espectroscopía de Raman y la espectroscopía convencional.

Sin embargo, con estas técnicas, el grado de discriminación de las composiciones está limitado al existir solapamiento de las señales que emiten el resto de compuestos excipientes y tampoco permite determinar el nivel de degradación del principio activo. Por otra parte, analizar el espectro por medio de refractancia en el infrarrojo medio, conlleva la dificultad de que la cantidad de luz infrarroja reflejada es extremadamente baja, lo que dificulta sobremanera el análisis en ese espectro.

La solución que se pretende proteger, resuelve el problema planteado usando un método que combina el uso de un láser de cascada cuántica (QCL) y el análisis de los datos obtenidos a través de un modelo de cuadrados mínimos parciales (PLS) implementado a través de módulo de procesamiento de datos por medio de una inteligencia artificial. Éste facilita resultados sin preparación de muestra, con tiempos de análisis más cortos y alta sensibilidad. Adicionalmente, el método puede ser aplicado en tiempo real, lo que facilita la

5 aplicación de medidas de control durante el proceso. Donde el módulo de procesamiento de datos es un procesador que puede estar integrado a un equipo de cómputo.

Para mayor claridad en la ejecución del método, se precisa que los elementos técnicos mencionados en las reivindicaciones, incluyendo la medición del espectro en al menos ocho puntos de la superficie, el uso de inteligencia artificial para el análisis de los datos, la
10 comparación entre espectros para determinar la uniformidad, la identificación del factor degradativo mediante modelos de aprendizaje de máquina y la posibilidad de realizar el procesamiento en un servidor en la nube, forman parte integral de la implementación del proceso descrito en los párrafos siguientes. Cada uno de estos elementos se detalla en las secciones subsiguientes de la presente descripción con el fin de asegurar su comprensión
15 técnica plena y su correspondencia con el alcance reivindicado.

Para llevar a cabo el proceso, se realiza una medición del espectro infrarrojo medio en múltiples zonas de la superficie de la formulación, con un mínimo de ocho mediciones para intentar cubrir la mayor cantidad de área posible. La selección de un número mínimo de ocho mediciones no corresponde a una elección arbitraria, sino a una decisión técnica
20 basada en la naturaleza espectral de las formulaciones farmacéuticas sólidas. La variabilidad superficial típica de tabletas y polvos presenta fluctuaciones locales que no pueden capturarse adecuadamente mediante una o pocas mediciones puntuales. Ocho mediciones permiten cubrir un conjunto de posiciones distribuidas radial o geométricamente sobre la superficie, lo que garantiza la detección de variaciones representativas en la señal
25 del analito. Este número constituye el punto en que se logra un equilibrio entre (i) sensibilidad suficiente para diferenciar cambios locales de concentración y (ii) eficiencia operativa sin necesidad de un mapeo exhaustivo. Ensayos preliminares mostraron que menos de ocho mediciones tienden a subrepresentar la variabilidad espacial, reduciendo la confiabilidad del análisis multivariable. Por tanto, ocho es el mínimo técnico necesario para
30 permitir que la IA y el modelo PLS identifiquen correctamente tendencias de concentración, uniformidad y posibles patrones de degradación. El área o superficie de la formulación, se entiende como el área superficial que ocupa la formulación en polvo o tableta. En una modalidad preferida de la solución, se realizan veinte mediciones sobre la superficie de la formulación.

35 La medición puede realizarse con cualquier fuente de alto poder de emisión infrarroja, pero en una aplicación preferida de la invención, el instrumento utilizado es un láser de cascada

5 cuántica (QCL). La medición buscar recolectar el espectro de un analito concreto que ha sido previamente diferenciado.

Los datos de los espectros recuperados, son analizados por medio del módulo de procesamiento de datos a partir del uso de un modelo de PLS para predecir el grado de concentración y la distribución del mismo a partir de la comparación de concentraciones en
10 diferentes puntos de la superficie de la formulación. La comparación entre espectros para determinar la uniformidad se realiza evaluando diferencias en parámetros espectrales derivados de cada una de las mediciones. Estos parámetros incluyen: (i) intensidad relativa de bandas características del analito, (ii) relación de áreas bajo picos definidos, (iii) similitud vectorial entre espectros mediante correlación espectral y (iv) variaciones en absorbancias
15 específicas seleccionadas por el modelo PLS. El análisis conjunto de estas métricas permite identificar si las mediciones presentan una composición homogénea (alta similitud espectral) o si existen regiones con concentraciones superiores o inferiores del principio activo (disimilitud espectral detectable). Este procedimiento es plenamente reproducible y constituye la base analítica para la evaluación de uniformidad superficial.

20 Por su parte, el módulo de procesamiento de datos puede estar integrado a cualquier equipo de cómputo y en una modalidad preferida de la invención, se trata de un servidor que realiza el proceso en la nube. Con ello se facilita el procesamiento de datos desde cualquier dispositivo que tenga conexión con el servidor. El procesamiento en la nube, además, resulta ventajoso porque la cantidad de datos generados por las mediciones múltiples, junto
25 con la ejecución de los modelos PLS e IA, requiere capacidades de cómputo que pueden exceder las de un equipo local estándar. La arquitectura en la nube permite distribuir la carga computacional, ejecutar modelos más complejos en menor tiempo y procesar múltiples espectros simultáneamente. La inmediatez del procesamiento se garantiza mediante la disponibilidad continua del servidor remoto y la transmisión en tiempo real de
30 los datos espectrales desde el equipo de medición hacia el módulo de cómputo, lo que permite obtener respuestas instantáneas en entornos de producción o control de calidad.

La inteligencia fue previamente entrenada con datos de formulaciones con diferentes concentraciones y el grado de concentración específico del analito en la formulación. Donde
35 las diferentes concentraciones provistas varían en un rango probable de eficacia de la formulación. El uso de inteligencia artificial resulta necesario porque el conjunto de datos

5 espectrales presenta alta dimensionalidad y correlación entre variables, lo cual dificulta su análisis mediante métodos univariados o incluso multivariados simples. La arquitectura implementada consiste en un modelo híbrido en el cual el PLS reduce dimensionalidad y extrae componentes latentes, mientras que un clasificador supervisado (bosques aleatorios) interpreta los patrones residuales generados por el proceso de sustracción
10 espectral. Los criterios de decisión están determinados por: (i) la coincidencia entre los vectores espectrales obtenidos y los patrones aprendidos, (ii) la contribución de variables espectrales relevantes dentro de cada árbol del bosque aleatorio y (iii) el voto mayoritario de los clasificadores para determinar la presencia de analito, uniformidad e identificación del tipo de degradación. Esta estructura permite obtener resultados robustos y
15 reproducibles.

Durante el análisis, la inteligencia comprende una entrada de información que incluye los datos de espectros obtenidos de la formulación y el grado de concentración del analito.

Luego, por medio de un procesamiento de la información a partir de un vector de regresión
20 que debe coincidir con el patrón de señales del espectro del analito en estado puro, la inteligencia es capaz de establecer si se trata del analito y determinar su grado de concentración.

Opcionalmente, es posible aplicar el procesamiento para espectros múltiples de tal forma que la inteligencia identifique diferentes analitos y sus concentraciones.

25 Asimismo, la inteligencia es capaz de determinar si existe degradación de la formulación, al identificar una desviación del estándar con respecto a los espectros aprendidos de formulaciones en estado puro, a partir de la identificación de nuevas señales que corresponden a productos resultantes de la degradación.

Para establecer los límites en la evaluación, se realizó una comparación entre los espectros
30 obtenidos de mezclas con concentraciones de 0% a 20% respectivamente, a fin de identificar los efectos en los cambios físicos de los datos espectroscópicos.

Para determinar si existe degradación se realizó una sustracción entre espectros medidos en cuanto a peso de la formulación en formato tableta y polvo respectivamente para

- 5 encontrar las diferencias entre las superficies de ambas. La siguiente ecuación fue usada para calcular la sustracción:

$$D[Y_A - Y_B] = Y_A - (\alpha + \beta \times Y_B)$$

- Donde Y_a es el espectro medido; Y_b el estándar que tiene aprendido; alfa es el parámetro de corrección de la línea base; y beta corrige las diferencias de concentración de los componentes propios de la formulación.
- 10

Opcionalmente, la sustracción anterior es aplicable a formulaciones farmacéuticas con otros tipos de estructura. Sólo se requiere tener una línea base de patrón espectroscópico identificada para poder realizar la sustracción respecto a la muestra analizada.

- Con el resultado de la sustracción, la inteligencia artificial es capaz de realizar una clasificación del espectro obtenido a partir de un modelo de aprendizaje de máquina de bosques aleatorios y de esa forma, identificar el producto de degradación específico. Ello es fundamental para determinar la causa de la degradación del principio activo de la formulación (e.g. temperatura, humedad, etc.).
- 15

- Para identificar el factor degradativo, el modelo de bosques aleatorios emplea como variables de entrada las diferencias espectrales generadas tras la sustracción $Y_a - Y_b$, incluyendo aparición de nuevas bandas, desplazamientos de picos y variaciones en intensidades relativas. Estas características son comparadas con un conjunto de espectros previamente etiquetados correspondientes a formulaciones sometidas a condiciones controladas de estrés (temperatura, humedad, oxidación, entre otras). El clasificador determina el factor degradativo mediante la evaluación del patrón de similitud entre el espectro residual de la muestra analizada y los espectros residuales asociados a cada mecanismo de degradación previamente aprendido. Este procedimiento permite relacionar directamente las variaciones espectrales con la causa físico-química de la degradación del principio activo.
- 20
- 25

- El módulo de procesamiento de datos ofrece una salida que refleja en cifras porcentuales el grado de concentración y de distribución del analito en la formulación.
- 30

Reivindicaciones

1. *Método automatizado para la determinación de concentración, uniformidad del contenido y degradación del principio activo en formulaciones farmacéuticas*, que comprende:

- a) medir el espectro infrarrojo en al menos ocho puntos de la superficie de la formulación;
- b) recolectar los datos de espectroscopía;
- c) analizar los datos obtenidos mediante un procesador de datos que integra una inteligencia artificial;
- d) detectar el analito y determinar la concentración, la uniformidad del contenido y la presencia de degradación en la formulación analizada;
- e) evaluar, mediante la inteligencia artificial previamente entrenada, si las variaciones espectrales detectadas corresponden a señales asociadas a degradación del principio activo, de acuerdo con los espectros aprendidos; e
- f) identificar el factor degradativo.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la medición por espectroscopía se realiza preferiblemente con un láser de cascada cuántica (QCL), o con cualquier otra fuente de emisión infrarroja con potencia suficiente para obtener un espectro infrarrojo medio del analito en la formulación.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el análisis de concentración por la inteligencia artificial se realiza mediante una regresión de cuadrados mínimos parciales (PLS), que permite determinar el grado de concentración del principio activo.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la determinación de la uniformidad de la formulación se realiza mediante la comparación de los espectros obtenidos en las distintas zonas de la superficie analizada.

5. EL método de la reivindicación 1, en donde la determinación del nivel de degradación se realiza mediante una sustracción entre el espectro base y el espectro analizado, usando la fórmula:

$$D[Y_A - Y_B] = Y_A - (\alpha + \beta \times Y_B)$$

6. El método de la reivindicación 1, en donde la identificación del factor degradativo se realiza mediante un modelo de aprendizaje de máquina de bosques aleatorios que clasifica los factores previamente entrenados.
7. El método de la reivindicación 1, en donde el procesamiento de datos es llevado a cabo por un servidor en la nube, permitiendo el procesamiento en tiempo real.
8. El método de la reivindicación 1, en donde el espectro infrarrojo medio se mide en al menos veinte puntos de la superficie de la formulación.
9. El método de la reivindicación 1, en donde la inteligencia artificial analiza simultáneamente espectros correspondientes a dos o más analitos presentes en la formulación.
10. El método de la reivindicación 1, en donde la identificación del analito se realiza mediante la coincidencia entre el espectro obtenido y un vector de regresión correspondiente al analito en estado puro.