

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0007166

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIÓN
ANTIMICROBIANA DE NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS Y SU
MÉTODO DE OBTENCIÓN”**

Solicitante: A&T BIONANO S.A.S

Nuestra Ref.: P2022/000132

RESPUESTA AL OFICIO No. 20692

NOTIFICADO EL 25 DE NOVIEMBRE 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- El Despacho señala que la invención carece de nivel inventivo a la luz de US8,455,226 (D1) y el artículo “*Nitrate reductase-mediated synthesis of silver nanoparticles from AgNO₃*”¹ (D3).

i) En particular, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga el uso de bacterias para la producción de compuestos metálicos coloidales en la membrana bacteriana y el posterior uso de las bacterias recubiertas como agente antimicrobiano, así como la producción de nanoprecipitados metálicos producidos por bacterias probióticas. Algunas de estas bacterias pueden reducir sales de Ag(I) a Ag(0) coloidal que precipita como partículas de nano-Ag en la superficie celular. La biomasa recubierta con plata coloidal u otros nanoprecipitados metálicos pueden ser recogidos de la fase acuosa por filtración o centrifugación, lo que da un producto con fuertes propiedades antimicrobianas.

¹ Anil Kumar, S et al. “Nitrate reductase-mediated synthesis of silver nanoparticles from AgNO₃.” *Biotechnology letters* vol. 29,3 (2007): 439-45. doi:10.1007/s10529-006-9256-7

El Despacho señala que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el producto divulgado en D1, consiste en que el microorganismo productor de enzimas reductoras es un hongo, que la solución acuosa comprende la fracción acelular del cultivo de un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales y que la concentración de los surfactantes y estabilizantes es de 0.5 y 10% p/v y 0.1 a 15% p/v respectivamente. Sin embargo, considera que no hay evidencia de que el incluir específicamente estas características proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D1, puesto que una composición antimicrobiana que comprende nanopartículas inorgánicas con al menos un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales, un surfactante y un estabilizante ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el Despacho formula que el problema técnico resuelto por la invención es: *¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar otra composición alternativa?*

No obstante, incluir un hongo en la composición, y que la solución acuosa comprende la fracción acelular del cultivo de un microorganismo productor de enzimas reductoras ya está divulgado en D3 que se refiere a una síntesis de nanopartículas de plata usando una enzima nitrato reductasa extraída del hongo *Fusarium oxysporum*, donde el micelio fue recolectado por centrifugación y luego de 48 horas, el sobrenadante fue recolectado.

Asimismo, las concentraciones de los surfactantes y estabilizantes son conocidas en el estado del arte para este tipo de composiciones. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir hongos como *Fusarium oxysporum* y de usar la fracción acelular de la solución acuosa del D3 en la composición de D1, para así llegar de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, D3 menciona que el precursor de las nanopartículas de plata es el nitrato de plata y que en la mezcla de reacción para la síntesis de dichas nanopartículas se utiliza buffer de fosfato 0.2 M. Por último, D1 menciona que los metales de especial interés dentro del alcance de la invención incluyen Zinc y Cobre; también menciona el tamaño de partícula para nanoAg entre 3.3 nm a 72 nm; y, por último, menciona que el estabilizante puede incluir ácidos carboxílicos orgánicos como ácido cítrico, por lo cual las Reivindicaciones 2 y 3 tampoco poseen nivel inventivo.

ii) Por otra parte, el Despacho señala que D3 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 4, ya que divulga la síntesis de nanopartículas de plata mediante una enzima nitrato reductasa extraída del hongo *Fusarium oxysporum*, incluyendo la recolección del micelio por centrifugación y del sobrenadante tras 48 horas.

La diferencia con la Reivindicación 4 radica en que esta añade un surfactante (0,5–10% p/v) y un estabilizante (0,1–15% p/v) a la suspensión de nanopartículas. Sin embargo, no se evidencia que dicha incorporación genere un efecto técnico distinto al ya obtenido en D3, que prevé la preparación de nanopartículas de plata a partir de hongos productores de enzimas reductoras.

En consecuencia, el Despacho señala que el problema técnico objetivo es *¿Cómo modificar el método conocido en D3 con el fin de proporcionar otro método alternativo?*

No obstante, el incluir un surfactante con una concentración de 0,5 y 10% p/v a la suspensión de nanopartículas ya está divulgado en D1, así como la producción de nanopartículas metálicas (incluyendo plata, zinc y cobre) mediante microorganismos, indicando además rangos de tamaño de partícula y ejemplos de estabilizantes como el ácido cítrico.

Por lo tanto, el Despacho concluye que la persona normalmente versada en la materia habría estado motivada a combinar las enseñanzas de D1 con el método de D3 para llegar de manera obvia a la Reivindicación 4. La Reivindicación dependiente 5 tampoco aporta características adicionales que confieran nivel inventivo.

iii) En respuesta a los argumentos presentados por el solicitante frente al primer examen, el Despacho concluye que, tras las modificaciones introducidas, el análisis de nivel inventivo debe efectuarse a partir de la combinación de D1 con D3 (y no D1 con D2).

El Despacho señala que la diferencia frente a D1 radica en: (i) el uso de un hongo como microorganismo productor de enzimas reductoras, (ii) el uso de la fracción acelular del cultivo del microorganismo, y (iii) los rangos específicos de concentración de surfactantes (0.5–10% p/v) y estabilizantes (0.1–15% p/v). No obstante, considera que estas características no generan un efecto técnico demostrable frente a D1, dado que este documento ya divulga composiciones antimicrobianas que incluyen microorganismos productores de enzimas reductoras, así como la presencia de surfactantes y estabilizantes, incluyendo ácidos carboxílicos, y condiciones de cultivo con componentes que cumplen dichas funciones. Igualmente, indica que la inclusión de otros metales (como zinc o cobre) ya está contemplada en D1, por lo que la mezcla de metales no constituye una diferencia técnica relevante ni se aportó evidencia de nuevas aplicaciones derivadas de dicha característica.

Adicionalmente, el Despacho enfatiza que la solicitud no presenta evidencia experimental que sustente un efecto técnico asociado a los rangos reivindicados de surfactantes y estabilizantes, en particular en relación con parámetros como tamaño de partícula,

distribución o potencial Z, ni demuestra que dichos rangos sean críticos o diferentes respecto de los divulgados en D1 o D3.

Finalmente, el Despacho concluye que la solución propuesta resulta obvia para una persona versada en la materia, puesto que D3 divulga precisamente el uso de hongos (en particular *Fusarium oxysporum*) y de fracciones acelulares obtenidas por centrifugación para la síntesis de nanopartículas metálicas mediante enzimas reductoras, en un entorno químico comparable. Dado que D1 y D3 pertenecen al mismo campo técnico, el Despacho considera que la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada a combinar sus enseñanzas para sustituir el microorganismo bacteriano de D1 por un hongo como el de D3 y emplear fracciones acelulares, manteniendo la presencia de surfactantes y estabilizantes ya previstos en D1.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, en primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 reclama una composición antimicrobiana que comprende:

una suspensión de nanopartículas de plata, zinc, cobre, oro, titanio, circonio, silicio o mezclas de las mismas en solución acuosa, en donde la solución acuosa comprende la fracción acelular del cultivo líquido de un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales;

un surfactante a una concentración entre 0,5% y 10% p/v; y

un estabilizante seleccionado entre albúmina, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, tampón fosfato, polivinilpirrolidona (PVP), o mezclas de los mismos, a una concentración entre 0,1% a 15% p/v;

en donde el microorganismo productor de enzimas reductoras de metales se selecciona de *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicilium sp.* y *Trichoderma viride*.

Por otra parte, la Reivindicación 4 reclama un método para obtener una composición antimicrobiana de nanopartículas de plata, zinc, cobre, oro, titanio, circonio, silicio o mezclas de las mismas, que comprende:

- (i) cultivar un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales seleccionado de *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicilium sp.* y *Trichoderma viride*, en un medio de cultivo inductivo líquido;
- (ii) remover la biomasa del microorganismo del cultivo de la etapa (i) para obtener la fracción acelular del cultivo;
- (iii) añadir a la fracción acelular del cultivo de la etapa (ii), 1 a 5 precursores metálicos seleccionados entre nitrato de plata (AgNO_3), acetato de zinc ($\text{ZnC}_4\text{H}_6\text{O}_4$), nitrato de zinc ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$), cloruro de zinc (ZrCl_5), dióxido de

titanio (TiO₂), dióxido de silicio (SiO₂), o mezclas de los mismos a una concentración entre 0,5mM y 0,3M, y permitir la formación de una suspensión de nanopartículas inorgánicas en solución acuosa;

- (iv) añadir a la suspensión de nanopartículas inorgánicas en solución acuosa de la etapa (iii) un surfactante a una concentración entre 0,5% y 10% p/v; y un estabilizante seleccionado entre albúmina, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, tampón fosfato, polivinilpirrolidona (PVP), o mezclas de los mismos, a una concentración entre 0,1% a 15% p/v.

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 SIC², la cual señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe 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” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (Subrayado añadido).

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

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

Para el presente caso, considerando el análisis de nivel inventivo que hizo el Despacho, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Al respecto, D1 divulga un método para producir nanopartículas de plata u oro mediante un proceso biológico utilizando bacterias probióticas, como, *Lactobacillus* en condiciones específicas para la producción de nanoprecipitados metálicos, así como a productos desinfectantes que incluyen un soporte impregnado con una composición que comprende nanoplatea o nanooro coloidal producido mediante dicho método.

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

D1 divulga métodos para producir nanopartículas de plata u oro y productos desinfectantes que comprenden un soporte impregnado con nanoplatea o nanooro coloidal. Sin embargo, no describe ni anticipa la preparación de suspensiones de nanopartículas metálicas con las características técnicas específicas reclamadas en la Reivindicación 1. En particular, y como aplica igualmente a la Reivindicación 4, una primera diferencia sustancial frente a D1 radica en la naturaleza y en los rangos de concentración definidos para los surfactantes y estabilizantes.

D1 no divulga la presencia de un surfactante en concentraciones comprendidas entre 0,5% y 10% p/v, tal como exige la reivindicación. Tampoco enseña el uso de un estabilizante seleccionado específicamente entre albúmina, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fumárico, tampón fosfato o polivinilpirrolidona (PVP), ni mucho menos dentro del rango crítico de 0,1% a 15% p/v. La referencia citada por el Despacho es abiertamente genérica y, además, opcional: D1 menciona que el estabilizante opcionalmente incluido puede ser un ácido carboxílico orgánico, incluyendo ácido cítrico, o mezclas de ácidos orgánicos e inorgánicos, sin ejemplificación concreta y, sobre todo, sin delimitación de concentraciones. No existe en D1 una enseñanza específica, directa e inequívoca que conduzca a la combinación particular de componentes y rangos reivindicados.

En cuanto al microorganismo de partida, la diferencia es aún más evidente. Como se explicó en la respuesta al primer examen y como reconoce el propio Despacho, D1 se limita a bacterias probióticas de determinados géneros, ejemplificando exclusivamente *Lactobacillus fermentum* Beijerinck 1901 AL. No hay en D1 enseñanza alguna relativa al uso de hongos filamentosos como productores de enzimas reductoras de metales. La presente invención, por el contrario, emplea específicamente *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*,

Aspergillus flavus, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium sp.* y *Trichoderma viride*. Esta diferencia no puede considerarse trivial ni intercambiable. El metabolismo fúngico, particularmente en hongos filamentosos, involucra rutas enzimáticas, perfiles de secreción y mecanismos de reducción metálica sustancialmente distintos a los descritos para bacterias del género *Lactobacillus*. Además, el manejo y aprovechamiento biotecnológico de hongos filamentosos presenta retos técnicos propios en la producción de nanopartículas, lo que refuerza que no se trata de una simple alternativa.

A ello se suma una tercera diferencia determinante: la invención reivindica el uso de la fracción acelular del cultivo líquido de los hongos descritos anteriormente, lo cual es una **característica determinante** de la presente invención. La fracción acelular fúngica contiene un conjunto específico de enzimas extracelulares, polisacáridos, proteínas y metabolitos secundarios secretados al medio, que difiere cualitativa y cuantitativamente del entorno generado en cultivos bacterianos expuestos directamente a metales. En consecuencia, la composición resultante reclamada no es equivalente ni estructural ni funcionalmente a la descrita en D1.

Finalmente, aunque D1 menciona de forma amplia ciertos metales de “interés”, entre los que se encuentra cobre y zinc, no ejemplifica la obtención de nanopartículas de estos, ni siquiera menciona nanopartículas de titanio, circonio o silicio, ni contempla composiciones que incluyan mezclas simultáneas de nanopartículas de dichos metales. Tales menciones genéricas carecen de soporte experimental y resultan meramente especulativas. D1 no demuestra que las bacterias descritas, en particular *Lactobacillus*, sean capaces de generar enzimas que transformen dichos metales en nanopartículas, ni mucho menos que puedan producir mezclas controladas de nanopartículas metálicas con propiedades diferenciadas. Esta omisión es significativa. Como entendería una persona medianamente versada en la materia, la naturaleza del metal -y con mayor razón la combinación de diferentes nanopartículas- incide directamente no solo en la actividad antimicrobiana, sino también en la citotoxicidad frente a células eucariotas, lo cual condiciona de manera decisiva aplicaciones, dosis y contextos de uso (por ejemplo, en sistemas vegetales o en matrices biológicas complejas).

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

Contrario a lo sostenido por el Despacho, las composiciones de nanopartículas de la presente invención, incluyendo los al menos 3 elementos diferenciales, sí presentan efectos técnicos inesperados como se discute a continuación y se demuestra a lo largo del Capítulo Descriptivo.

Como se evidencia en el Ejemplo 2 y la Tabla 6, las nanopartículas obtenidas presentan tamaños entre 5 y 100 nm (FIGS. 3A y 4) y valores de potencial Z comprendidos entre -100 mV y -66 mV, lo que indica una altísima estabilidad electrostática. Esta fuerte repulsión interparticular **evita agregación espontánea y garantiza estabilidad prolongada** en medio acuoso esto garantiza la dispersión y estabilidad coloidal de las nanopartículas metálicas en solución acuosa. Así estos elementos, al contrario de otras suspensiones de nanopartículas, logran superar la tendencia a la agregación y sedimentación, permitiendo obtener sistemas estables incluso bajo condiciones industriales.

Este comportamiento es consecuencia directa de la combinación de factores específicos de la presente invención: la utilización de hongos productores de enzimas reductoras de metales, cuya fracción acelular contiene metabolitos bioactivos, como enzimas, proteínas, polisacáridos y ácidos orgánicos, capaces de adsorberse sobre la superficie de las partículas, y la incorporación de **surfactantes y estabilizantes en rangos optimizados**, que genera un entorno químico particular que confiere esta elevada repulsión electrostática, refuerzan la estabilidad coloidal y previenen interacciones indeseadas entre partículas.

Asimismo, la incorporación de hongos filamentosos como *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus spp.*, *Penicillium sp.* y *Trichoderma viride* para la generación de enzimas reductoras de metales, seguida de la remoción de la biomasa antes de añadir los precursores metálicos, no solo constituye una diferencia estructural frente a D1, sino que deriva en efectos técnicos concretos. El metabolismo fúngico habilita rutas enzimáticas específicas que favorecen una reducción y estabilización más controladas de los iones metálicos. Como se demostró en los ensayos presentados en respuesta al primer examen, la utilización de la fracción acelular, que concentra enzimas, proteínas, polisacáridos y ácidos orgánicos secretados al medio, genera un entorno químico distinto al de sistemas basados en biomasa bacteriana, condicionando positivamente tanto la nucleación como la estabilidad coloidal de las nanopartículas. Esta configuración produce suspensiones más homogéneas, con mejor control de tamaño y mayor estabilidad electrostática.

En efecto, los ensayos comparativos ya aportados demostraron que:

- **La fermentación completa conduce a sistemas polidispersos con agregación significativa**, como se demostró en el análisis de tamaño de partícula por DLS, donde se observaron poblaciones dominantes en 630 nm (59%), 1800 nm (34%) y 5000 nm (7%), reflejando agregación y presencia de restos celulares. Asimismo, el espectro UV-Vis mostró un pico intenso alrededor de 220 nm asociado a alto contenido proteico, con una banda plasmónica débil y poco definida entre 425–435 nm, indicando nucleación poco controlada y superposición de señales.
- **La biomasa genera retención intracelular de nanopartículas**, lo cual se evidenció tanto en el análisis UV-Vis, donde no se observó banda plasmónica definida en 425–

435 nm, sugiriendo secuestro de los iones metálicos, como en el análisis de tamaño de partícula por DLS, que mostró poblaciones dominantes en 605 nm (74,9%), con fracciones menores en 200 nm y 60 nm. Estos resultados confirman que una proporción significativa de las nanopartículas queda atrapada en estructuras celulares, afectando su recuperación y eficiencia.

- **La fracción acelular del cultivo produce poblaciones mayoritariamente homogéneas**, como se evidenció en el análisis de tamaño por DLS, mostrando una distribución centrada en 73,7 nm (95% de la población), con una fracción minoritaria entre 5 y 56 nm. En el análisis UV-Vis, se observó una banda plasmónica definida a 430 nm, indicativa de síntesis eficiente y controlada en ausencia de interferencia celular. Además, la determinación de potencial Z mostró valores excepcionalmente altos en magnitud negativa (entre -100 mV y -66 mV), muy superiores a los obtenidos para fermentación completa (-25,2 mV) y biomasa (-31,5 mV), evidenciando una estabilidad coloidal significativamente superior.

Estos resultados confirman que a diferencia de D1, el método de síntesis y las composiciones de nanopartículas reclamadas superan los problemas técnicos de fermentación completa y biomasa: evitan el secuestro intracelular de nanopartículas, permite nucleación y crecimiento controlados, produce partículas homogéneas con estabilidad adecuada y facilita un proceso limpio, eficiente y escalable, con claras ventajas para aplicaciones industriales y biotecnológicas, como lo demuestran los resultados obtenidos en la validación experimental. Además, como queda claro a partir de lo anterior, la selección de la fracción acelular, el tipo de microorganismo y las concentraciones de estabilizantes y surfactantes no es arbitraria, sino una respuesta técnica concreta a los problemas identificados por los inventores en el desarrollo de la presente invención.

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?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP), “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (Énfasis y subrayado añadidos).

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁴ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

Tomando lo anterior en consideración, así como los efectos técnicos de la invención, consideramos que el problema técnico resuelto por la presente invención debería formularse como: *¿Cómo proporcionar una composición de nanopartículas metálicas biogénicas estables y homogéneas?*

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.

i) Entonces, partiendo del estado de la técnica más cercano, en este caso D1, una persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado sugerencia o motivación alguna** para utilizar la fracción acelular, un hongo como microorganismo productor, ni seleccionar las concentraciones y tipos de estabilizantes y surfactantes reivindicados en las cantidades definidas.

Incluso si se consideran las enseñanzas de D1 en sí mismas, la información no resulta suficiente para llegar a la presente invención pues D1 orienta su desarrollo hacia el uso de bacterias probióticas, y basa su aproximación en sistemas donde la biomasa forma parte integral del proceso de síntesis y recuperación de las nanopartículas. No existe en D1 indicación alguna que sugiera separar el crecimiento microbiano del proceso de reducción metálica ni trabajar con la fracción acelular del cultivo. Por el contrario, su enseñanza se apoya precisamente en la utilización de la biomasa como soporte o matriz del material coloidal.

Asimismo, las referencias de D1 a surfactantes y estabilizantes son amplias, opcionales y carentes de delimitación cuantitativa específica. No se individualizan combinaciones concretas ni se establecen rangos críticos que permitan inferir las características técnicas reivindicadas. Tales menciones genéricas no constituyen una guía técnica que conduzca, de

manera directa y sin experimentación adicional, a la selección específica de compuestos y concentraciones definida en las reivindicaciones.

ii) Adicionalmente, D1 no reconoce ni aborda los problemas técnicos asociados a la retención intracelular de nanopartículas, la polidispersidad o la pérdida de material durante procesos de purificación de biomasa. En consecuencia, tampoco ofrece solución alguna a dichas limitaciones. La presente invención, en cambio, parte precisamente de la identificación de esos inconvenientes y propone una definición estructural en el método y la composición que permite superarlos.

Lo anterior implica que **las enseñanzas de D1 no son suficientes** para que una persona medianamente versada en la materia llegue, sin necesidad de experimentación adicional, a la conclusión de que utilizar un hongo como microorganismo productor de enzimas reductoras, remover la biomasa antes de añadir los precursores metálicos para la formación de nanopartículas y seleccionar las concentraciones y tipos de estabilizantes y surfactantes reivindicados daría como resultado las composiciones estables y homogéneas reclamadas. En el mejor de los casos, D1 podría interpretarse como un punto de partida general dentro del campo de la síntesis biológica de nanopartículas. Sin embargo, no contiene enseñanza alguna que anticipe ni permita deducir directamente la presente invención.

iii) Ahora bien, D3 describe la síntesis de nanopartículas de plata mediada por la enzima nitrato reductasa dependiente de NADPH, aislada del hongo *Fusarium oxysporum*. El artículo se enfoca en demostrar que la enzima purificada es capaz de reducir iones Ag^+ provenientes de nitrato de plata (AgNO_3), formando un “*silver hydrosol*” estabilizado por un péptido de recubrimiento (Abstract; Sección 3, Results and Discussion, p. 440–442). En la metodología experimental, el micelio es cultivado, posteriormente separado por centrifugación, **lavado y resuspendido en agua destilada**; luego de incubación adicional, se procede a la recolección del sobrenadante para la purificación de la enzima nitrato reductasa a partir del agua destilada en la que se mantuvo el hongo lavado (Materials and Methods, p. 440, columna 1). La reacción de síntesis se realiza en presencia de tampón fosfato 0,2 M y NADPH como cofactor (Materials and Methods, p. 440, columna 2). Las nanopartículas obtenidas son caracterizadas mediante espectroscopía UV-Vis, microscopía electrónica y difracción de rayos X (Results and Discussion, p. 441–442).

En este sentido, es claro que D3 no divulga ni sugiere una composición como la actualmente reivindicada. En primer lugar, el sobrenadante empleado en D3 **no corresponde a la fracción acelular del cultivo líquido**, como erróneamente interpreta el Despacho. El procedimiento descrito implica la separación del micelio del medio de cultivo, su lavado exhaustivo y posterior resuspensión en agua destilada antes de cualquier etapa de reducción metálica (Materials and Methods, p. 440). Este lavado elimina deliberadamente

los metabolitos extracelulares, proteínas secretadas y demás componentes presentes en la fracción acelular original del cultivo. En consecuencia, la solución utilizada en D3 no conserva la complejidad biológica propia de la fracción acelular del cultivo líquido, sino que constituye un sistema experimental diferente, generado tras la remoción del entorno químico original y orientado a la purificación de la enzima, no a la generación directa de nanopartículas en el medio de cultivo donde creció el micelio sin biomasa.

Adicionalmente, como se mencionó, D3 está orientado hacia la purificación de la enzima nitrato reductasa como entidad aislada responsable de la reducción de plata (Results and Discussion, p. 441). La síntesis de nanopartículas se realiza en un sistema controlado compuesto por enzima purificada, NADPH y tampón fosfato 0,2 M (Materials and Methods, p. 440, columna 2). Por lo tanto, la síntesis no ocurre en una matriz biológica compleja como en la composición reivindicada, sino que se aísla la enzima para que actúe como catalizador aislado en un tampón. Esta diferencia estructural es esencial, pues la reivindicación reclamada exige que la solución acuosa comprenda la fracción acelular del cultivo líquido de un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales, no una enzima purificada ni un sobrenadante obtenido tras lavado del micelio y su incubación en agua destilada.

Por otra parte, D3 al igual que D1, no divulga la presencia de surfactantes en concentraciones entre 0,5% y 10% p/v, ni estabilizantes seleccionados entre albúmina, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, tampón fosfato, polivinilpirrolidona (PVP) o mezclas de los mismos, en concentraciones entre 0,1% y 15% p/v. El documento menciona que las nanopartículas se encuentran estabilizadas por un “*capping peptide*” asociado al sistema enzimático (Results and Discussion, p. 441), pero dicho péptido corresponde a una biomolécula generada en el contexto de la reacción enzimática purificada, no a un estabilizante formulativo añadido en rangos cuantitativos definidos. Tampoco se describen combinaciones específicas de surfactantes y estabilizantes que permitan inferir la estructura composicional reclamada en la presente invención.

Adicionalmente, al igual que D1, D3 no aborda problemas técnicos relacionados con estabilidad coloidal prolongada, control de polidispersidad, eficiencia de recuperación en sistemas biológicos complejos ni optimización de potencial Z. El artículo se limita a demostrar la capacidad reductora de la nitrato reductasa y la formación de un hidrosol de plata, sin discusión alguna sobre estabilidad en almacenamiento o comportamiento coloidal bajo condiciones aplicadas (Results and Discussion, p. 441–442). En consecuencia, no reconoce ni resuelve los problemas técnicos que motivan la presente invención.

Por lo tanto, contrario a lo afirmado por el Despacho, D3 no complementa las deficiencias de D1 para llegar a la composición de la Reivindicación 1. Aunque D3 menciona *Fusarium oxysporum* y la obtención de un sobrenadante posterior a incubación, su enseñanza está

orientada a la purificación enzimática y a un sistema de reacción tamponado con NADPH, no a una composición que comprenda la fracción acelular del cultivo líquido junto con surfactantes y estabilizantes en los rangos específicos reivindicados. Por lo tanto, contrario a la opinión del Despacho, no existen enseñanzas ni sugerencias puntuales y directas en D1 y D3, solos o en combinación, que lleven inequívocamente a las composiciones ni al método reclamados.

2. a- Por otra parte, vale la pena señalar que las diferencias y la falta de motivación y enseñanzas en el arte previo de D1 y D3 para llegar a la Reivindicación 1, aplican de igual manera a la Reivindicación 4. Particularmente, el Despacho señala que D3 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 4, en la medida en que describe la síntesis de nanopartículas de plata mediada por una enzima nitrato reductasa obtenida a partir del hongo *Fusarium oxysporum*. En particular, D3 describe un procedimiento en el cual el micelio es cultivado, posteriormente separado por centrifugación, lavado y resuspendido en agua destilada, para luego recuperar un sobrenadante del agua donde se depositó el micelio lavado, del cual se aísla y purifica la enzima responsable de la reducción de los iones metálicos, la cual finalmente se emplea en una reacción controlada en buffer fosfato para generar nanopartículas de plata.

No obstante, la Reivindicación 4 difiere sustancialmente de D3 en múltiples aspectos estructurales y funcionales del método. En primer lugar, la invención no purifica una enzima específica ni utiliza una preparación enzimática aislada, sino que emplea directamente **la fracción acelular completa del cultivo líquido**, conservando el conjunto de metabolitos, enzimas, polisacáridos y compuestos orgánicos secretados por el microorganismo. En segundo lugar, la invención contempla la remoción de biomasa previa a la reducción, evitando la retención intracelular de nanopartículas. En tercer lugar, la invención incorpora de manera específica un surfactante y un estabilizante en rangos de concentración definidos (0,5–10% p/v y 0,1–15% p/v, respectivamente), que no están divulgados ni sugeridos en D3. Las principales diferencias entre D3 y el proceso reivindicado se resumen en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1. Diferencias estructurales entre la Reivindicación 4 y D3

Característica del método	Enseñanzas de D3	Diferencia relevante
Cultivo de un microorganismo productor de enzimas reductoras de metales	Cultivo de <i>Fusarium oxysporum</i> para obtener nitrato reductasa	D3 usa el cultivo solo como fuente de enzima para posterior purificación, no como sistema funcional integral
Cultivo en medio de cultivo inductivo líquido	D3 no describe un medio inductivo diseñado para promover enzimas reductoras de metales	La invención controla la producción enzimática desde el cultivo, no solo la extracción posterior
Remoción de biomasa para obtener fracción acelular del cultivo	D3 centrifuga, lava y resuspende el micelio en agua destilada y luego usa el	El “sobrenadante” de D3 no es la fracción acelular del cultivo original; es un extracto lavado y

	sobrenadante de esa suspensión	empobrecido de metabolitos en agua destilada
Uso directo de la fracción acelular como medio de síntesis	D3 usa agua destilada como medio para luego purificar la enzima nitrato reductasa antes de la reacción	D3 elimina el entorno metabólico complejo que caracteriza la invención
Adición de 1 a 5 precursores metálicos (Ag, Zn, Cu, Au, Ti, Zr, Si o mezclas)	D3 solo usa nitrato de plata (AgNO ₃)	D3 no contempla mezclas de metales ni diversidad de precursores
Formación de una suspensión de nanopartículas inorgánicas en solución acuosa	Formación de un hidrosol de nanopartículas de plata en buffer fosfato usando enzima purificada	Sistema experimental distinto, no equivalente a una suspensión estabilizada en la matriz de la invención
Añadir un surfactante a una concentración entre 0,5% y 10% p/v	-	D3 no menciona surfactantes
Añadir un estabilizante seleccionado (albúmina, citrato, cloruro, ácidos, tampón fosfato, PVP, o mezclas) a una concentración entre 0,1% y 15% p/v	D3 utiliza fitoquelatina como agente de <i>capping</i> molecular enzimático	Fitoquelatina no es un estabilizante formulativo ni equivalente a los reivindicados

Estas diferencias no son meramente alternativas, sino que como se describió anteriormente, conllevan efectos técnicos concretos. Tal como se evidenció en los ensayos presentados en la respuesta al primer examen de fondo y como se profundizará más adelante, el uso de la fracción acelular del cultivo, sin purificación enzimática y en combinación con los surfactantes y estabilizantes reivindicados, permite obtener suspensiones de nanopartículas con tamaños homogéneos, alta estabilidad coloidal y adecuada dispersión, evitando la agregación, sedimentación y secuestro intracelular que caracterizan a los métodos basados en biomasa o en fermentación completa. En contraste, D3 conduce a un sistema experimental basado en una enzima purificada en condiciones controladas, que no resuelve los problemas de recuperación, estabilidad y escalabilidad que aborda la presente invención.

A la luz de estas diferencias, el problema técnico objetivo no puede formularse, como erróneamente lo plantea el Despacho, como la simple provisión de un método alternativo, sino más bien como “¿Cómo desarrollar un método de síntesis biológica de nanopartículas metálicas que permita obtener suspensiones estables, homogéneas, recuperables y escalables industrialmente, evitando la pérdida de nanopartículas asociada al uso de biomasa o a procesos de purificación enzimática, y permitiendo la síntesis eficiente de uno o varios metales en condiciones compatibles con aplicaciones antimicrobianas?”

En este contexto, una persona medianamente versada en la materia, partiendo de D3, no habría encontrado motivación alguna para modificar dicho documento para llegar de manera obvia y sin esfuerzo a la presente invención. D3 se enfoca en la caracterización de una enzima específica (nitrato reductasa) y en su actividad catalítica en condiciones controladas, incluyendo incluso condiciones anaeróbicas y procesos de purificación, lo cual se aleja del enfoque práctico, integral y escalable de la presente invención. De hecho, la enseñanza de D3 conduce a aislar, purificar y estudiar una enzima individual, lo que requiere purificación enzimática, diálisis y condiciones controladas que dificultan los rendimientos y escalabilidad

del método, mientras que la invención se apoya en la **complejidad de la fracción acelular del cultivo como sistema funcional**.

Por su parte, D1 tampoco subsana estas deficiencias. Como ya se discutió ampliamente en relación con la Reivindicación 1, D1 se basa en el uso de biomasa bacteriana completa, en la cual las nanopartículas se forman en la superficie de la célula, lo que implica problemas de recuperación, distribución y control de tamaño. Aunque D1 menciona de manera genérica el uso de surfactantes o estabilizantes, no existe en dicho documento ninguna enseñanza que conduzca a seleccionar los rangos específicos reivindicados ni, en especial, a utilizar la fracción acelular de cultivo fúngico para obtener los efectos técnicos demostrados.

En este punto, con fines ilustrativos me permito incluir un esquema que compara a grandes rasgos las etapas de proceso de D1, D3 y la presente invención (Fig. 1), los que evidencian que mientras D1 y D3 se centran en el uso de la biomasa o en purificación enzimática, la invención separa claramente la etapa de crecimiento microbiano de la etapa de reducción metálica, utilizando **la fracción acelular del cultivo como medio reactivo funcional**.

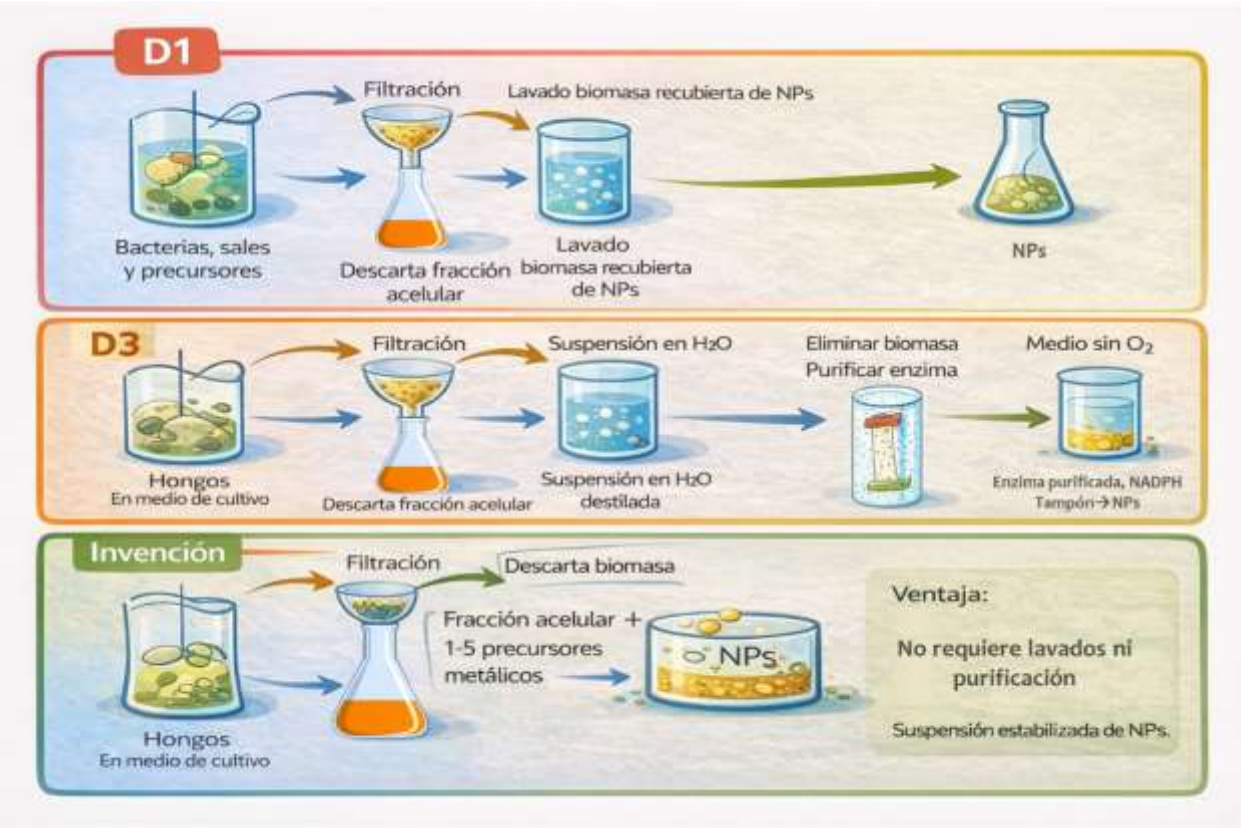


Fig. 1 Comparación de los procesos de síntesis de la invención vs. D1 y D3.

b- Por otro lado, me permito señalar que el MAP, establece que “ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de

la invención, respecto del estado de la técnica más cercano”⁵. En ese sentido, se presentan a continuación datos y resultados adicionales obtenidos posteriormente por las inventoras de la presente solicitud, los cuales refuerzan los efectos técnicos discutidos anteriormente.

Se llevaron a cabo ensayos comparativos de síntesis de nanopartículas empleando distintos sistemas biológicos y condiciones de reacción, con el propósito de evaluar el efecto técnico asociado al uso de la fracción acelular del cultivo, tal como se define en la presente invención. Para ello, se diseñaron seis sistemas experimentales:

- Las muestras M1 y M2 corresponden a esquemas de síntesis basados en los métodos descritos en D1 y D3 (en este último caso, sin la etapa adicional de purificación enzimática, pero conservando el lavado de la biomasa), en los cuales la biomasa es cultivada, posteriormente recuperada, lavada y procesada conforme a las condiciones allí descritas, para finalmente emplearse en la reducción de los precursores metálicos.
- Las muestras M3 y M4 corresponden a un sistema en el que se utiliza la biomasa completa, sin etapas de purificación posteriores al cultivo.
- Las muestras M5 y M6 corresponden al método reivindicado en la presente solicitud, en el cual, tras el cultivo del microorganismo productor de enzimas reductoras, se remueve completamente la biomasa y se emplea exclusivamente la fracción acelular del cultivo para la reducción de las sales metálicas.

Adicionalmente, con el fin de evaluar el efecto de la presencia de surfactantes y agentes estabilizantes, a cada una de las condiciones descritas se incorporó una variante con y sin dichos aditivos en las concentraciones reivindicadas, es decir un surfactante a una concentración entre 0,5% y 10% p/v; y un estabilizante seleccionado entre albúmina, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, tampón fosfato, polivinilpirrolidona (PVP), o mezclas de los mismos, a una concentración entre 0,1% a 15% p/v. En particular, las muestras M1, M3 y M5 se obtuvieron sin adición de surfactante, mientras que las muestras M2, M4 y M6 incluyen surfactante como agente estabilizante de las nanopartículas.

Tal como se observa en los ensayos de barrido UV-Vis entre 410 y 470 nm, las muestras preparadas conforme al método de la invención (M5 y M6) presentan valores de absorbancia significativamente superiores (hasta 0,89 a ~400 nm) en comparación con las muestras obtenidas conforme a D1 (M1 y M2), cuyo valor máximo fue de aproximadamente 0,3 en la misma longitud de onda. De acuerdo con la Ley de Beer-Lambert, esta diferencia es directamente indicativa de una mayor concentración de nanopartículas en suspensión,

⁵ Manual Andino de Patentes, (2022). Sección 11-9 (Información complementaria y ejemplos comparativos)

evidenciando que los procesos de purificación y lavado de biomasa utilizados en D1 y D3 conllevan pérdidas sustanciales de material activo (ver Fig. 2).

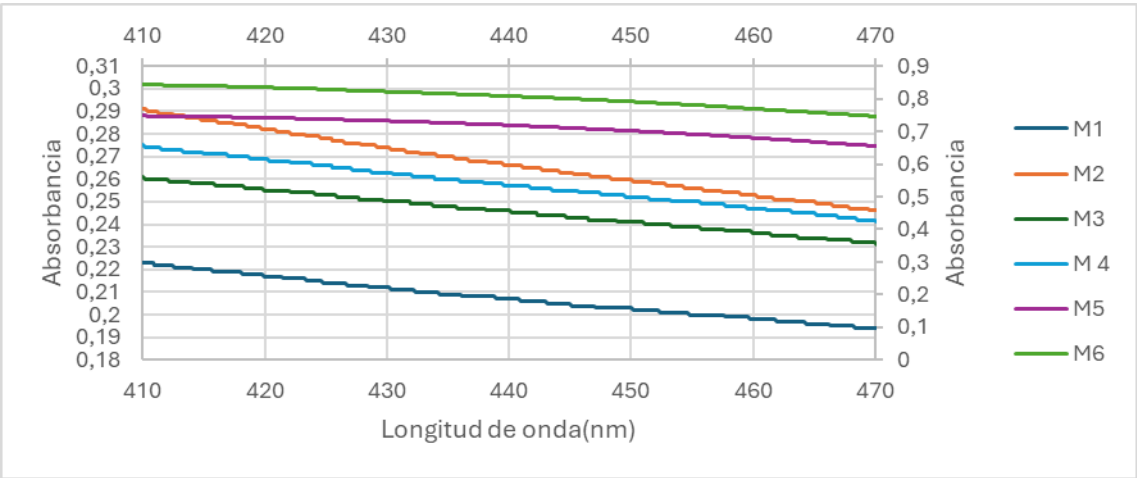


Fig. 2 Ensayos de barrido UV-Vis entre 410 y 470 nm

Asimismo, los resultados muestran que las muestras obtenidas a partir de biomasa directa (M3 y M4) presentan señales menos definidas y menor intensidad, lo cual es consistente con la retención intracelular o superficial de nanopartículas y la baja eficiencia de recuperación, mientras que las muestras basadas en la fracción acelular (M5 y M6) presentan picos plasmónicos definidos tanto en el rango de 400–420 nm como en 270–300 nm, evidenciando la formación eficiente incluso de mezclas de nanopartículas metálicas a partir de múltiples precursores, lo cual no es posible en los sistemas descritos en D1 ni en D3 (ver Fig. 3-9).

Estos resultados ponen de manifiesto que los procesos de purificación y lavado de la biomasa, tal como se describen en D1 y D3, conllevan inevitablemente a la pérdida de nanopartículas ya formadas o de enzimas activas involucradas en el proceso de reducción, disminuyendo la eficiencia global del sistema. En contraste, la presente invención utiliza la fracción acelular sin biomasa en la síntesis de nanopartículas, permitiendo conservar en solución el conjunto completo de enzimas extracelulares reductoras y evitando el arrastre o retención de nanopartículas en la biomasa.

Adicionalmente, del análisis comparativo de las curvas de absorbancia entre las muestras emparejadas se evidencia que, en todas las rutas de síntesis evaluadas, la incorporación de surfactantes y estabilizantes produce un aumento consistente en la intensidad de los picos plasmónicos y una mejor definición de las señales características de las nanopartículas. En efecto, para cada condición experimental, las muestras con dichos agentes (M2, M4 y M6) presentan valores de absorbancia superiores a sus correspondientes controles sin surfactante (M1, M3 y M5), lo que indica una mayor concentración efectiva y estabilidad coloidal de las nanopartículas formadas. Este efecto se observa incluso en los sistemas menos eficientes

(biomasa purificada o sin purificar), pero se maximiza claramente en las muestras basadas en fracción acelular, en las que la combinación de enzimas extracelulares y agentes estabilizantes conduce a las señales de mayor intensidad y definición en todo el estudio. En consecuencia, **los resultados experimentales demuestran no solo que la fracción acelular constituye la condición técnica más eficiente, sino también que los surfactantes y estabilizantes dentro de los rangos reivindicados aportan un efecto técnico verificable y consistente sobre la formación, estabilidad y dispersión de las nanopartículas, en contraste con lo afirmado por el Despacho.**

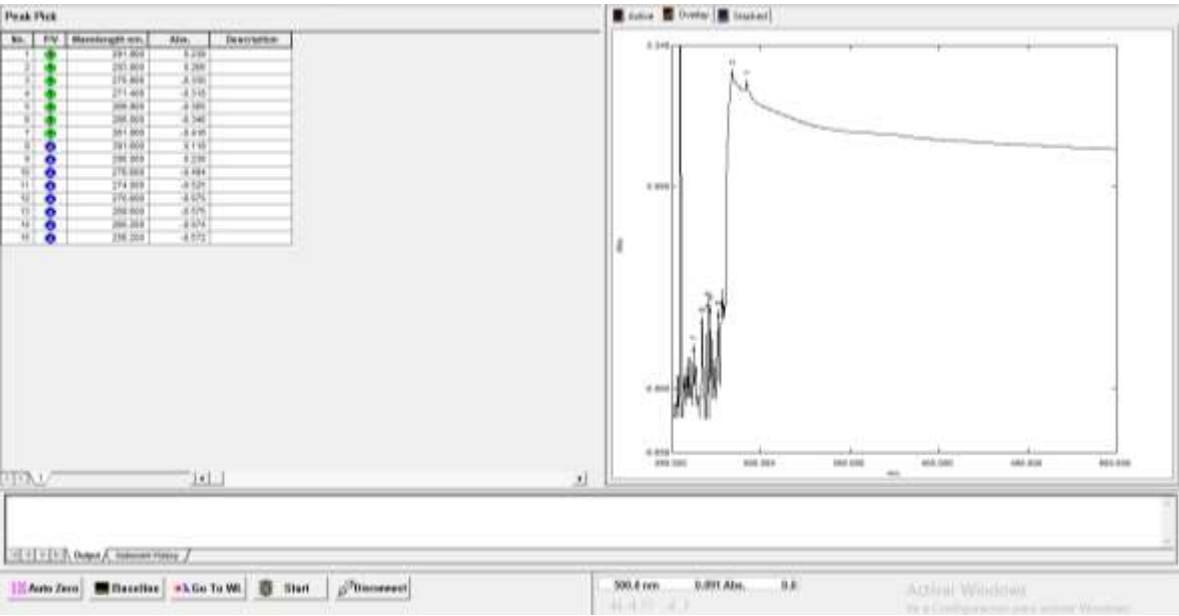


Fig. 3 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M1 (biomasa lavada sin surfactante)

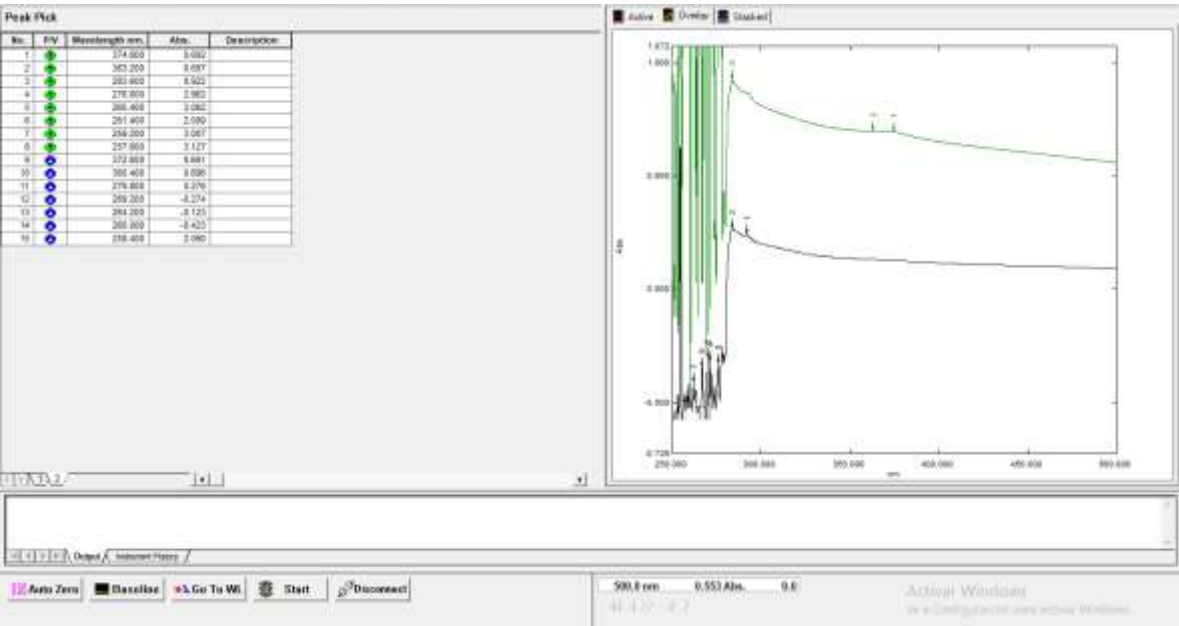


Fig. 4 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M2 (biomasa lavada con surfactante)

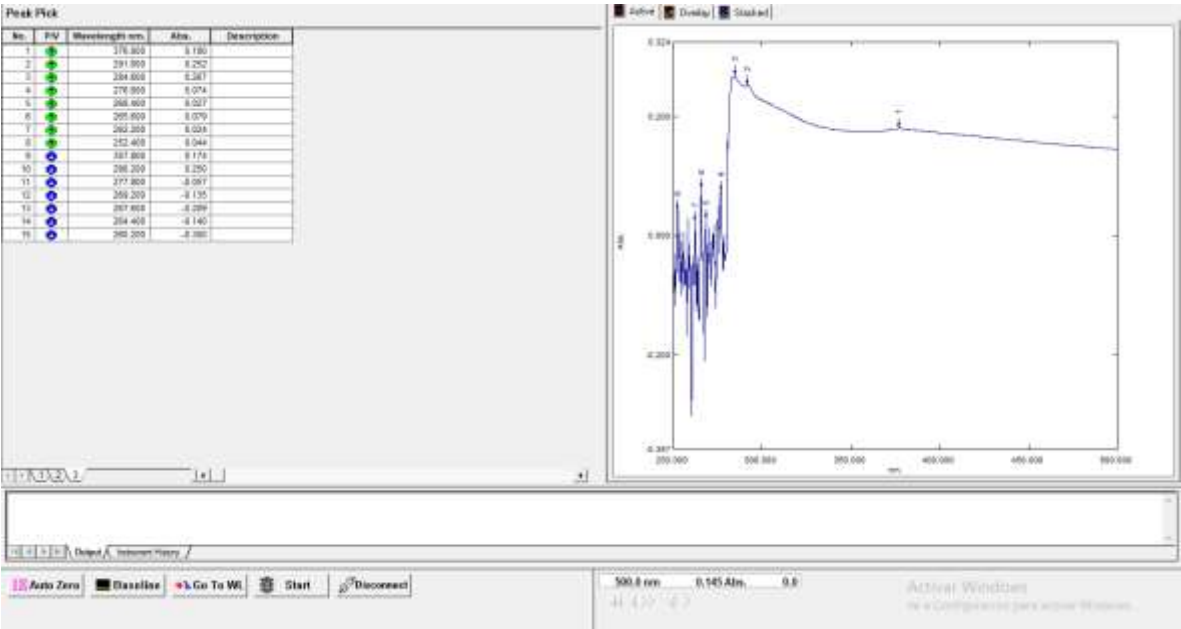


Fig. 5 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M3 (biomasa completa sin surfactante)

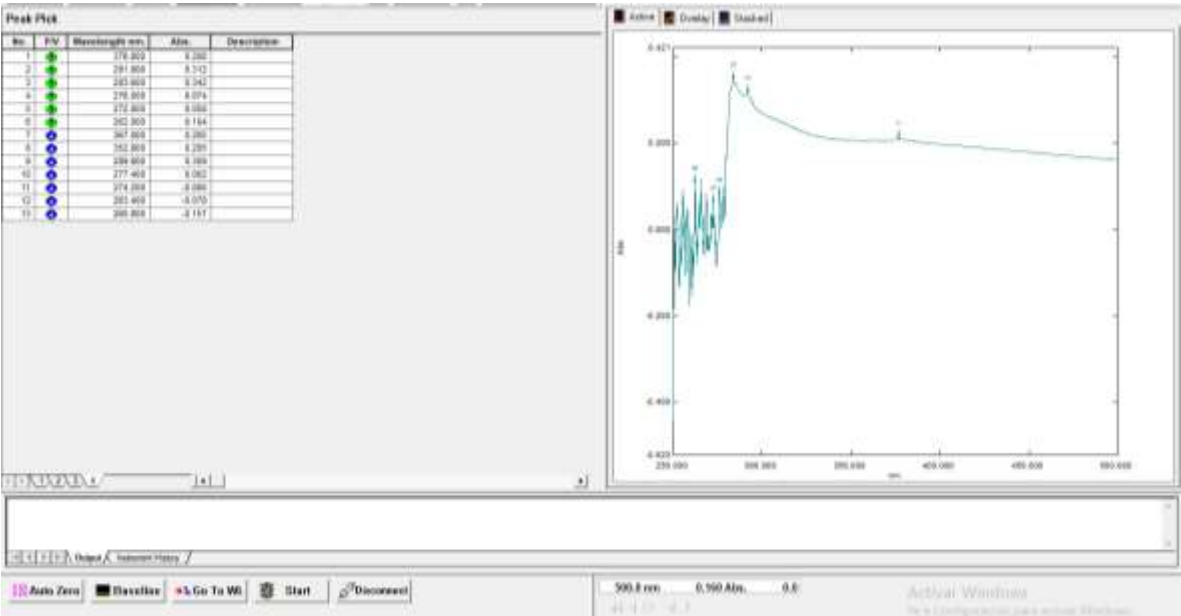


Fig. 6 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M4 (biomasa completa con surfactante)

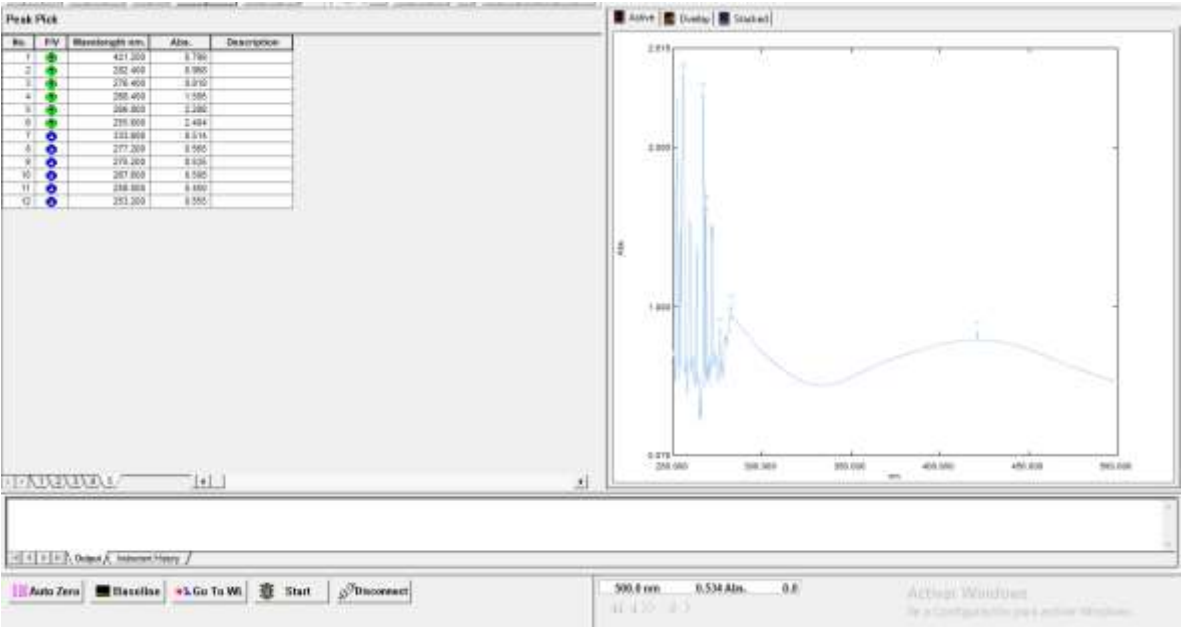


Fig. 7 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M5 (fracción acelular sin surfactante)

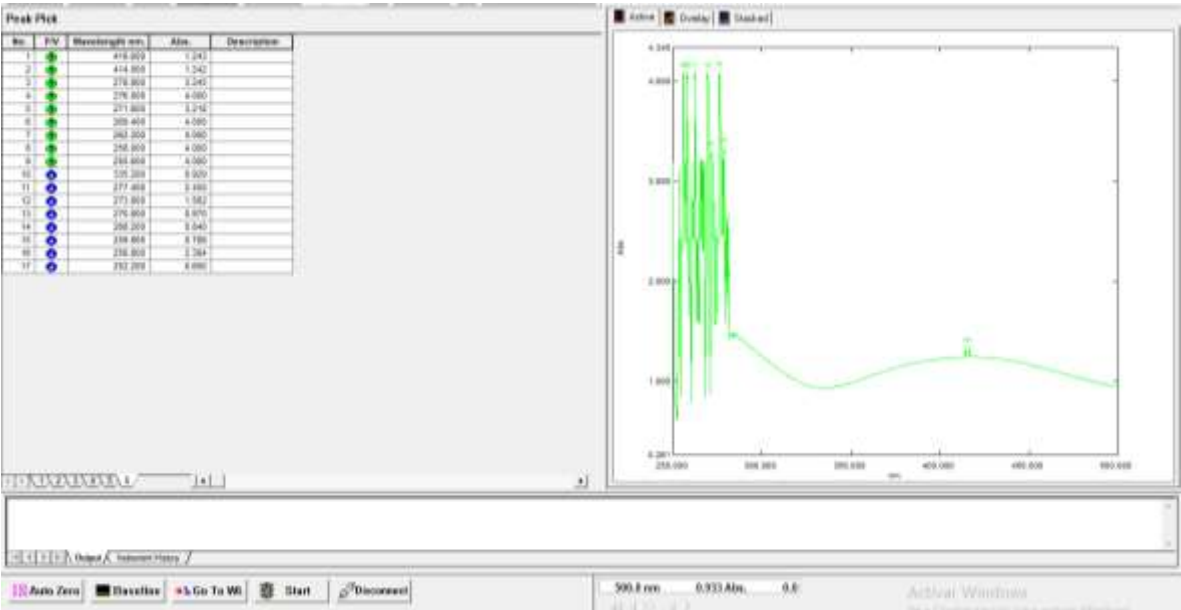


Fig. 8 Espectro UV-Vis de nanopartículas sintetizadas bajo la condición M6 (fracción acelular con surfactante)

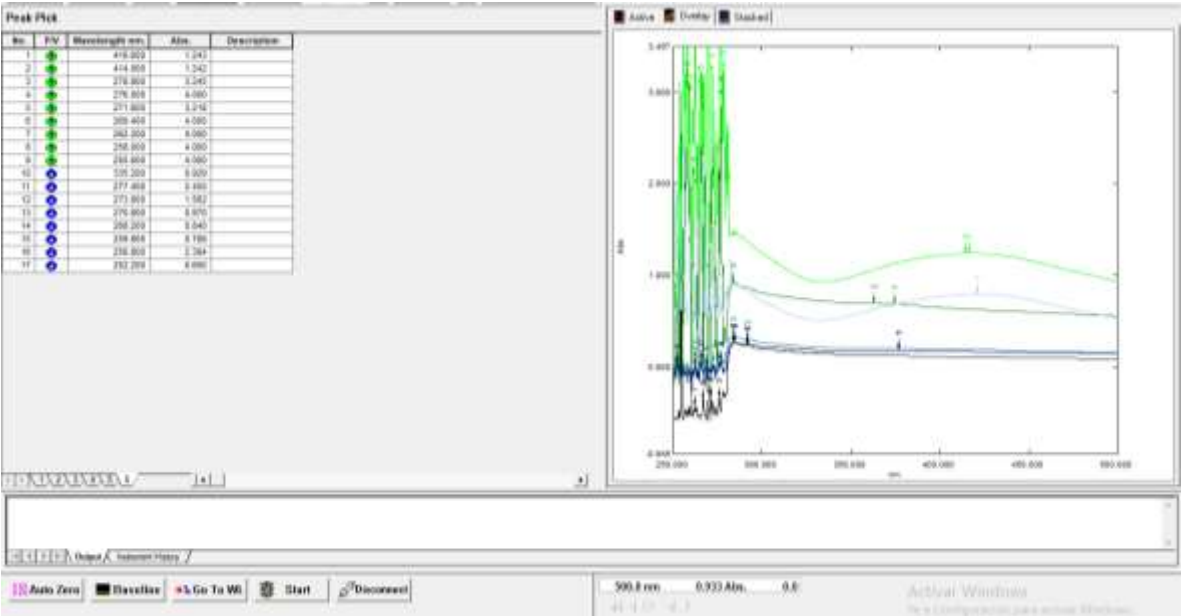


Fig. 9 Espectros UV-Vis comparativos de nanopartículas sintetizadas bajo las condiciones M1–M6.

Adicionalmente, al repetir el ensayo utilizando mezclas de precursores metálicos, se observaron perfiles espectrales con picos bien definidos en el rango de 400–420 nm y entre 270–300 nm en las muestras correspondientes al método reivindicado (fracción acelular del cultivo), lo cual es indicativo de la formación simultánea de diferentes poblaciones de nanopartículas. En contraste, en las muestras basadas en el arte previo donde se trabaja con biomasa el pico característico asociado a AgNPs prácticamente no se evidencia, lo cual sugiere interferencias entre precursores o una menor eficiencia de reducción cuando se trabaja en presencia de biomasa. Nuevamente, el sistema de la invención presenta picos de mayor intensidad, lo cual confirma una mayor concentración y formación efectiva de nanopartículas bajo las mismas condiciones de concentración de precursores.

En este contexto, es importante resaltar que en D3 se emplea un método de caracterización enzimática basado en α -NADH, por lo que resulta coherente implementar previamente un proceso de extracción y purificación, dado que el objetivo es establecer las propiedades fisicoquímicas, moleculares, microscópicas y térmicas de una enzima específica asociada a un único precursor de plata. Una vez aislada, la enzima se expone a condiciones anaeróbicas en presencia de nitrato de plata para la obtención de nanopartículas. No obstante, este enfoque presenta la desventaja de requerir una atmósfera anóxica, lo cual no necesariamente es escalable ni operativo a nivel industrial. Adicionalmente, cuando se trabaja con mezclas de precursores (como en el presente caso), el método de D3 no es aplicable, y no contempla la evaluación de posibles interacciones entre diferentes cationes.

Por su parte, D1 propone un proceso en el cual la formación de nanopartículas ocurre en presencia de la biomasa bacteriana, seguida de etapas de recuperación, filtración y lavado de

dicha biomasa recubierta con nanopartículas. Este enfoque implica necesariamente la pérdida de material durante las etapas de separación, así como la exclusión de enzimas extracelulares que permanecen en el sobrenadante y que contribuyen significativamente al proceso de reducción.

En contraste, la presente invención propone utilizar la fracción acelular del cultivo como medio reactivo, lo que permite (i) maximizar la disponibilidad de enzimas reductoras en solución, (ii) evitar la retención intracelular o superficial de nanopartículas en la biomasa, (iii) reducir el uso de solventes asociados a etapas de lavado, y (iv) obtener sistemas coloidales más concentrados, homogéneos y estables, como se evidencia en los resultados de espectroscopía UV-Vis descritos, a la vez que simplifica la operación, y mejora la sostenibilidad del proceso, al reducir el consumo de solventes, en particular agua, y evitar el arrastre o pérdida de nanopartículas en la biomasa.

Estos resultados experimentales confirman que la combinación específica de etapas del método reivindicado: cultivo, remoción de biomasa, uso de fracción acelular, adición de múltiples precursores metálicos y posterior estabilización mediante surfactantes y estabilizantes en los rangos reivindicados, produce un efecto técnico superior en términos de concentración, estabilidad, homogeneidad y versatilidad de las nanopartículas obtenidas.

En consecuencia, es claro que ni D3 por sí solo, ni en combinación con D1, proporciona enseñanzas que permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Por el contrario, la presente invención surge de la identificación de problemas técnicos no reconocidos en el arte previo citado y de la implementación de una solución técnica específica y no evidente, que conduce a resultados superiores demostrados experimentalmente.

c- Considerando lo anterior, me permito resaltar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, la composición y método reclamados) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁷ (Subrayado añadido).

⁶ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. *Op. Cit.* Sección 2.13.2.

Como se ha señalado anteriormente, no existen indicaciones particulares en D1 o D3 que motiven **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la materia reclamada con todas sus características estructurales, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría predecir los efectos técnicos derivados de la misma, por el contrario, y conforme a los lineamientos del Despacho, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

d- Finalmente, es importante señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación 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 las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, 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 composición y método aquí reclamados, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo. De hecho, la mera intención de combinar elementos dispersos en el arte previo no puede utilizarse para afectar el nivel inventivo de la presente invención, pues, se requieren enseñanzas particulares que lleven a dicha persona a las características estructurales específicamente reclamadas aquí, y que proporcionen evidencia de su actividad para afectar el nivel inventivo. Es decir, es claramente posible que una persona medianamente versada en la materia llegara a la composición y método reclamados, como claramente llegaron los inventores, sin embargo, lo que hay que determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivada por el conocimiento general y estimulada por el arte previo, en este caso D1 y D3, de manera obvia, lo cual como se demostró anteriormente, no es el caso.

En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la materia reclamada en la presente invención (para lo que incluso se suministraron datos experimentales comparativos) no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1 solo o en combinación con D3. Así, en vista de que **no existe en el estado de la técnica alguna**

indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, considero que la presente invención no es obvia ante el arte previo citado por el Despacho, y solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la misma sea reconocido.

3. Finalmente, 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