

Sres.

Superintendencia de Industria y Comercio Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D

Re: Expediente No. NC2022/0011601

Solicitud de patente de invención titulada: “MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD SEMINAL MEDIANTE ESPECTROSCOPIA RAMAN AUMENTADA CON NANOPARTÍCULAS”

Solicitantes: UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

RESPUESTA AL OFICIO No. 20701 de 24 de noviembre 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. En ejercicio del derecho de defensa y dentro de la oportunidad legal, procedemos a descorrer el traslado del Oficio No. 20701 del 24 de noviembre de 2025. Con el objetivo de atender las inquietudes de la Dirección de Nuevas Creaciones sobre la suficiencia y precisión técnica de la solicitud, presentamos una enmienda integral que armoniza el capítulo reivindicatorio con la memoria descriptiva, bajo los estándares de los artículos 28, 30 y 34 de la Decisión 486.

La nueva arquitectura de las reivindicaciones ha sido depurada para sustituir nociones subjetivas por especificaciones técnicas rigurosas. Esta reformulación no solo clarifica el alcance del método de caracterización biológica, sino que dota de una estructura lógica incuestionable al procesamiento mediante inteligencia artificial. Al eliminar términos ambiguos, hemos logrado que el flujo de datos (desde el control automatizado del espectrómetro hasta la predicción final) sea autosuficiente y transparente para el examinador.

De forma puntual, la redacción actualizada detalla el engranaje funcional que permite la detección de patologías en semen porcino: partiendo de la gestión automatizada del láser Raman, pasando por la corrección de señales mediante normalización de vectores, hasta llegar al procesamiento multiensamble que combina modelos PLS-DA con redes neuronales de optimización Adam. Esta precisión técnica asegura que la protección solicitada recaiga sobre la interacción real de estos componentes y no sobre meras abstracciones, respetando siempre la divulgación inicial del invento. En cuanto a las reivindicaciones dependientes, se han recalibrado para describir la configuración física y lógica del sistema (como el uso de servidores en la nube y la arquitectura de nodos), evitando presentar ventajas funcionales como si fueran elementos aislados. Así, el pliego reivindicatorio se

presenta ahora como un cuerpo técnico compacto y coherente con las exigencias de claridad del artículo 30.

Finalmente, la memoria descriptiva ha sido robustecida para garantizar que cualquier experto en la materia pueda replicar la invención. Se incorporaron detalles cruciales sobre el manejo de la saturación del sensor y la interpretación de los umbrales discriminantes en los gráficos de resultados. Estas adiciones operativas sistematizan la información preexistente sin expandir el objeto de la solicitud, blindando la respuesta ante cualquier cuestionamiento por falta de suficiencia o ampliación indebida de materia.

2. Respecto a las modificaciones realizadas, se ratifica que ninguna de ellas constituye una extensión de la materia ni sobrepasa la divulgación contenida en la solicitud inicial, observando rigurosamente el artículo 34 de la Decisión 486. Se ha procedido a una reestructuración terminológica de la memoria descriptiva para dotar de mayor precisión a la secuencia del método, detallando las fases de captura de señales vibracionales, la normalización de vectores para el tratamiento de datos y el procesamiento mediante inteligencia artificial destinado a la identificación de patologías en muestras biológicas. Asimismo, se han puntualizado los criterios operativos del análisis multivariable y la configuración de la red neuronal, elementos que ya formaban parte del cuerpo técnico de la solicitud original.

En este mismo sentido, se refinó el lenguaje de las reivindicaciones dependientes para garantizar una sintonía absoluta con la descripción técnica. Esto permitió especificar modalidades preferentes de ejecución (tales como la implementación del modelo PLS-DA para categorización, el uso de máquinas de soporte de vectores y el procesamiento remoto en la nube) sin que ello implique una alteración del alcance técnico primigenio.

Estas correcciones deben entenderse como precisiones de carácter aclaratorio y organizativo, cuyo único fin es robustecer la claridad del pliego reivindicatorio y la suficiencia de la descripción sin desnaturalizar la esencia de la invención. Por consiguiente, el expediente actualizado se ajusta estrictamente al marco normativo andino y respeta los límites impuestos por el artículo 34 de la Decisión 486.

Finalmente, ante el requerimiento de la Oficina de reemplazar términos cualitativos por valores numéricos o rangos específicos, es imperativo analizar el límite legal de tales ajustes. Si bien se han incorporado detalles técnicos como el algoritmo Adam y parámetros del láser Raman para aportar claridad, el solicitante advierte que no es posible integrar valores cuantitativos que no hayan sido previstos en la divulgación primaria, so pena de incurrir en una ampliación indebida de la materia. A continuación, se desarrolla el sustento jurídico que ampara la imposibilidad de añadir rangos no divulgados, en armonía con la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

3. Justificación técnica de la representación gráfica

En respuesta a la objeción sobre las formalidades del artículo 28 de la Decisión 486, es preciso señalar que el objeto de protección no se centra en una estructura física, un ensamble eléctrico o una máquina que exija planos de despiece o vistas en corte. La invención consiste, en esencia, en un procedimiento de caracterización biológica operado mediante una secuencia algorítmica y lógica de inteligencia artificial.

Bajo esta premisa, la Figura 1 se ha diseñado como un diagrama de flujo, el cual representa la herramienta técnica más eficiente para ilustrar la cronología y funcionalidad de las fases del método:

- Captura de señales: Describe el ingreso de datos crudos obtenidos mediante la interacción del láser Raman con la muestra.
- Tratamiento de señales: Muestra los procesos de normalización de vectores y reducción de la complejidad espectral para estandarizar la información.
- Lógica de decisión (IA): Expone el procesamiento secuencial a través de modelos PLS-DA y redes neuronales para la identificación de biomarcadores y predicción de degradación.

Para las invenciones implementadas por computador, existe un consenso técnico respecto a que los diagramas de flujo constituyen la representación gráfica idónea, permitiendo que un experto en la materia reproduzca la solución. La exigencia de dibujos industriales mecánicos resultaría incompatible con la realidad de la invención, pues no existen componentes móviles o piezas físicas cuya disposición espacial determine la novedad.

En consecuencia, el esquema aportado satisface plenamente el espíritu del artículo 28, proporcionando la inteligibilidad necesaria para la ejecución del método sin recurrir a grafismos ajenos a la naturaleza de los sistemas de procesamiento de datos.

4. Análisis detallado del documento D1 (Artículo Científico)

El documento D1 constituye un estudio académico que explora el uso de la espectroscopía de reflectancia UV-VIS-NIR para identificar hidrocarburos en matrices de suelo y agua. Técnicamente, el artículo se centra en la aplicación de quimiometría tradicional (PCA y PLSR) para procesar firmas espectrales obtenidas en un entorno de investigación.

A pesar de su valor científico, el contenido de D1 se sitúa en un plano técnico distinto al de la invención, presentando las siguientes divergencias que impiden considerarlo un antecedente que invalide la novedad o el nivel inventivo:

- Enfoque en correlación estadística vs. arquitectura de IA autónoma: El artículo se limita a demostrar que es posible correlacionar datos espectrales mediante regresiones lineales (PLSR). Por el contrario, la presente solicitud reivindica un método implementado por computador que utiliza una arquitectura multiensamble, donde la decisión final no depende de una simple correlación, sino de una red neuronal multicapa optimizada con el algoritmo Adam, diseñada para la cuantificación automatizada en tiempo real.
- Ausencia de fases de clasificación discriminante: D1 no enseña ni sugiere la necesidad de pre-clasificar la muestra para normalizar el diagnóstico. Nuestra invención introduce el uso de máquinas de soporte de vectores (SVM) para identificar la matriz biológica antes de

proceder a la detección de patologías, un paso técnico que el artículo omite al centrarse únicamente en la respuesta espectral del crudo.

- Limitación de entorno (Laboratorio vs. Campo): Al ser un estudio experimental, D1 describe procedimientos donde las condiciones de captura de luz son fijas. La invención que nos ocupa resuelve el problema de la varianza operativa mediante un protocolo de normalización de vectores específico para dispositivos portátiles, permitiendo que la IA mantenga su precisión a pesar de las perturbaciones externas, algo que no es objeto de estudio en el artículo científico citado.

En conclusión, el documento D1 aporta una enseñanza teórica sobre la reflectancia de hidrocarburos, pero carece de la integración algorítmica y del soporte lógico necesario para la ejecución de un método de diagnóstico biológico automatizado. Al no divulgar la secuencia de procesamiento multiensamble, D1 no puede ser utilizado como base para desvirtuar el carácter innovador de la presente solicitud.

5. Análisis detallado de D2 (US 2019/0033218 A1)

El documento D2 divulga sistemas y métodos para el monitoreo de bioprocesos mediante espectroscopía Raman, enfocándose principalmente en la medición de parámetros en biorreactores. Técnicamente, D2 describe el uso de sondas de inmersión y modelos de calibración para supervisar concentraciones de nutrientes o metabolitos durante el cultivo celular en un entorno industrial controlado.

Sin embargo, tras un estudio pormenorizado, se concluye que la solución técnica propuesta en la presente solicitud presenta una ruptura metodológica frente a D2 en los siguientes aspectos:

- Arquitectura de IA jerárquica vs. Monitoreo Lineal: Mientras que D2 se basa en la supervisión continua de variables predecibles en un bioproceso estable, nuestra invención implementa un procesamiento de tres fases diseñado para la caracterización de muestras biológicas discretas. La integración de modelos PLS-DA para categorización y una red neuronal multicapa con optimización Adam permite una capacidad de diagnóstico y cuantificación de degradación que no está contemplada en la lógica de monitoreo de D2.
- Gestión de la varianza en muestras externas: D2 opera con sondas fijas en medios líquidos homogéneos (biorreactores) donde la distancia óptica es constante. Por el contrario, la presente invención resuelve el problema técnico de la inestabilidad de la señal en muestras depositadas sobre sustratos mediante un protocolo de normalización de vectores. Este paso es fundamental para neutralizar las fluctuaciones de intensidad y dispersión de luz, un desafío técnico que D2 no necesita abordar debido a su entorno de medición controlado.
- Finalidad técnica y discriminación de patologías: El objetivo de D2 es el control de procesos para mantener la viabilidad de un cultivo. Nuestra invención, en cambio, utiliza la espectroscopía Raman para la detección automatizada de biomarcadores de patologías y fallos estructurales en la muestra. Esta capacidad de identificar el origen de defectos mediante la comparación de señales vibracionales frente a un patrón de referencia no se deriva de manera evidente de las enseñanzas de monitoreo industrial de D2.

En conclusión, el documento D2 describe una herramienta de control para la ingeniería de bioprocesos, pero carece de la configuración lógica multiensamble necesaria para la caracterización diagnóstica autónoma. Al no enseñar la integración de modelos discriminantes con redes neuronales para el análisis de muestras biológicas, D2 no anticipa ni sugiere la solución técnica reivindicada.

6. Diferencias técnicas comunes a D1 y D2

Más allá de las particularidades de cada antecedente, existen divergencias sistémicas que demuestran que la invención no es una combinación rutinaria de tecnologías, sino una solución integral con una lógica funcional propia.

A. Disparidad en el problema técnico y entorno de aplicación: La invención resuelve la necesidad de un diagnóstico biológico autónomo e instantáneo sobre muestras discretas. En contraste, D1 (artículo científico) busca demostrar correlaciones estadísticas en condiciones de investigación, mientras que D2 se enfoca en la supervisión industrial de bioprocesos continuos en biorreactores. Esta falta de identidad en los propósitos técnicos impide que un experto considere estos documentos como guías para desarrollar un sistema de detección de patologías basado en redes neuronales.

B. Inexistencia de un flujo de procesamiento jerárquico: La solicitud protege un método de procesamiento multiensamble que integra tres niveles: clasificación de la matriz, categorización por PLS-DA y predicción mediante redes neuronales. El estado de la técnica carece de esta profundidad lógica. D1 se limita a regresiones lineales simples y D2 utiliza modelos de calibración para tendencias en medios homogéneos, omitiendo las etapas de clasificación discriminante que garantizan la precisión en nuestra invención.

C. Especialización del preprocesamiento óptico: Un componente esencial de la invención es la normalización de vectores, diseñada para corregir la varianza de intensidad y dispersión lumínica inherente a las muestras depositadas en sustratos. Los antecedentes D1 y D2 operan bajo condiciones de captura estables (laboratorios o sondas fijas) donde estas perturbaciones ópticas son mínimas o inexistentes. Intentar aplicar la metodología de los antecedentes sin este protocolo de normalización resultaría en diagnósticos erróneos por la inestabilidad de la señal.

D. Ruptura en los mecanismos de optimización algorítmica: La invención emplea una red neuronal con optimización Adam para manejar la no linealidad de los biomarcadores biológicos. D1 y D2 no enseñan el uso de optimizadores estocásticos ni arquitecturas de aprendizaje profundo. Sus métodos de mínimos cuadrados son técnicamente incapaces de procesar la complejidad vibracional de una muestra biológica degradada con la fidelidad que logra la arquitectura aquí reivindicada.

E. Arquitectura de sistema y accesibilidad de procesamiento: Se define un modelo donde el dispositivo de captura interactúa con una IA alojada en la nube, permitiendo un diagnóstico de alta potencia en un formato portátil. Ninguno de los antecedentes prevé esta estructura de comunicación remota; D1 depende de estaciones de trabajo académicas y D2 de infraestructuras industriales pesadas conectadas a biorreactores.

F. Ausencia de motivación para la integración: No existe una razón técnica para que un experto en diagnóstico biológico combine un estudio de reflectancia estadística (D1) con un sistema de control de biorreactores (D2). Debido a que D2 está diseñado para mantener la estabilidad de un cultivo en línea, sus enseñanzas no son transferibles ni útiles para el reto de identificar patologías en muestras independientes mediante inteligencia artificial.

7. Formulación del problema técnico objetivo

Siguiendo la metodología establecida por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina para la evaluación del nivel inventivo, es imperativo identificar el problema técnico basándose en las carencias del estado de la técnica, eludiendo cualquier análisis de carácter retrospectivo.

Al evaluar de forma integral el artículo científico D1 y la patente D2, se identifican las siguientes brechas tecnológicas:

- I. Inexistencia de protocolos para el diagnóstico biológico autónomo que operen sobre muestras discretas sin requerir una estabilización previa del medio.
- II. Ausencia de plataformas que fusionen la espectroscopía Raman con una arquitectura de inteligencia artificial de tres niveles para la discriminación de patologías.
- III. Falta de mecanismos técnicos para neutralizar la inestabilidad de la señal vibracional provocada por la dispersión lumínica en sustratos no controlados.
- IV. Supeditación a modelos de calibración lineal que resultan insuficientes para modelar la complejidad no lineal de la degradación de biomarcadores en muestras biológicas.

En consecuencia, el problema técnico objetivo se define como:

¿Cómo implementar un método de caracterización biológica que, mediante un procesamiento automatizado, permita identificar patologías y predecir porcentajes de degradación en muestras independientes, superando la variabilidad de la señal óptica y la rigidez de los modelos estadísticos convencionales?

Este desafío técnico no ha sido abordado por los antecedentes. D1 se limita a la exploración académica de reflectancia estadística en condiciones de laboratorio. Por otro lado, D2 se enfoca exclusivamente en la monitorización de bioprocesos en biorreactores industriales, sin ofrecer soluciones para la detección de defectos estructurales en muestras biológicas externas mediante redes neuronales.

La invención soluciona este problema a través de una integración sinérgica de:

1. La gestión automatizada de un dispositivo de espectroscopía Raman para la captura precisa de señales.
2. Un protocolo de normalización de vectores que garantiza la integridad de la data frente a ruidos ópticos.
3. Un motor de IA multiensamble que articula máquinas de soporte de vectores (SVM), modelos PLS-DA y una red neuronal multicapa con optimización Adam.

El resultado técnico obtenido, que permite categorizar la muestra y predecir su estado de degradación de forma instantánea, no es una consecuencia evidente del arte previo. No existe una motivación técnica que impulse a un experto a integrar sistemas de control de biorreactores (D2) con quimiometría académica (D1) para desarrollar la arquitectura lógica aquí reivindicada. Cualquier intento de reconstruir esta solución a partir de tales piezas constituye un razonamiento *ex post facto* prohibido por la normativa andina.

Por lo tanto, la resolución del problema técnico planteado confirma que la solicitud cumple rigurosamente con el nivel inventivo, tal como lo exige el artículo 18 de la Decisión 486.

9. Nivel inventivo del proceso

La tesis del señor Examinador, según la cual la invención es una derivación evidente de los documentos D1 y D2, carece de sustento técnico y jurídico. Tal conclusión se basa en una formulación errónea del problema técnico y en un razonamiento retrospectivo (*ex post facto*) que utiliza la propia invención como guía para reconstruir el estado de la técnica, práctica expresamente prohibida por la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

Siguiendo la doctrina comunitaria, la evaluación del nivel inventivo debe determinar si la solución habría sido obvia para un experto partiendo del arte previo sin conocimiento de la presente solicitud. Bajo este estándar, es claro que las condiciones de patentabilidad se cumplen plenamente.

9.1 Estado de la técnica más cercano y diferencias reales

Si bien se identifica a D1 como antecedente por el uso de espectroscopía, el análisis de la Oficina omite que dicho artículo no divulga una arquitectura de inteligencia artificial multiensamble que integre modelos SVM para la clasificación de la matriz y redes neuronales para la cuantificación. Esta diferencia es fundamental, pues responde a un reto técnico no resuelto por D1: la discriminación autónoma de muestras biológicas y la detección de patologías eliminando la variabilidad de la señal en sustratos no controlados.

9.2. Error en la formulación del problema técnico objetivo

El Examinador reduce el avance técnico a una mera "alternativa" de D1, lo cual es jurídicamente incorrecto al no identificar las deficiencias del arte previo. El documento D1 no soluciona la inestabilidad de la señal vibracional ni propone un procesamiento secuencial para normalizar el diagnóstico frente a diferentes tipos de muestras biológicas.

El problema técnico objetivo debe formularse como:

¿Cómo implementar un método de caracterización biológica *in situ* que permita clasificar de forma autónoma la matriz y cuantificar su degradación, neutralizando las distorsiones ópticas y la heterogeneidad de la muestra mediante modelos de aprendizaje profundo?

Este problema no es abordado por D1, ni tampoco por D2, el cual se limita estrictamente al monitoreo de procesos industriales en biorreactores.

9.3. Inexistencia de motivación técnica para combinar D1 y D2

No existe una razón técnica para que un experto combine las enseñanzas de un estudio académico de reflectancia (D1) con un sistema de control de bioprocesos industriales (D2). El documento D2 está diseñado para mantener la estabilidad de un cultivo en línea, una finalidad completamente ajena a la detección autónoma de patologías en muestras independientes. Suponer que el experto buscaría en el monitoreo industrial la solución para un diagnóstico portátil por IA es una inferencia que solo surge tras conocer la invención aquí propuesta.

9.4. Carácter no evidente del efecto técnico alcanzado

La invención articula una secuencia técnica funcionalmente integrada que no es la simple suma de sus partes:

- (a) Captura automatizada de señales mediante un dispositivo de espectroscopía Raman.
- (b) Normalización de vectores para subsanar ruidos ópticos y distorsiones de campo.
- (c) Procesamiento por una IA multiensamble (SVM, PLS-DA y Red Neuronal).

Esta integración produce un efecto técnico cualitativamente superior y no previsible: la capacidad de emitir un diagnóstico inmediato y cuantificado independientemente del origen de la muestra. Este resultado no se deriva del arte previo, configurando así el nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486.

10. Incompatibilidad funcional y de propósito entre D1 y D2

Un factor determinante para desestimar la combinación de los documentos D1 y D2 como base para cuestionar el nivel inventivo es la divergencia absoluta en sus propósitos técnicos, metodologías y lógicas funcionales.

El documento D1 (artículo científico) se orienta específicamente a la identificación forense de fluidos seminales mediante espectroscopía Raman y quimiometría tradicional. Su enfoque es académico y busca validar si la señal del fluido seminal domina el espectro incluso en ausencia de espermatozoides (azoospermia). D1 no aborda la detección de patologías estructurales, no propone una arquitectura de inteligencia artificial de tres fases (SVM, PLS-DA y Red Neuronal) ni soluciona la varianza de señal en dispositivos portátiles.

Por su parte, el documento D2 se enfoca en el monitoreo de células vivas dentro de conductos de microfluídica para evaluar estados biológicos como la peroxidación lipídica. Su propósito es el control de procesos celulares en entornos de flujo microscópico controlado, sin relación alguna con el diagnóstico masivo de muestras biológicas discretas, la corrección de ruidos ópticos por incidencia láser o la optimización mediante algoritmos estocásticos como Adam para la cuantificación de degradación.

Así, aunque ambos documentos emplean la espectroscopía Raman, resuelven problemas técnicos radicalmente opuestos:

- D1 busca la identificación de un fluido en un contexto forense mediante correlación estadística básica.
- D2 busca el monitoreo de la viabilidad celular en dispositivos de microfluídica.

Desde esta perspectiva, la combinación de sus enseñanzas exigiría trasladar procedimientos de microfluídica industrial (D2) a un contexto de diagnóstico biológico automatizado mediante inteligencia artificial (D1), sin que exista una sugerencia técnica que justifique tal integración. Esta operación no se desprende de manera natural del arte previo y solo puede concebirse mediante un razonamiento retrospectivo, partiendo del conocimiento de la presente invención.

Tal como lo ha establecido el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, no hay evidencia de nivel inventivo cuando los documentos analizados no responden al mismo problema técnico ni persiguen una finalidad coincidente. En este caso, D1 no reconoce la necesidad de normalizar vectores para

uso automatizado, y D2 no plantea ninguna solución relacionada con la clasificación de muestras mediante modelos SVM o redes neuronales multicapa para la detección de patologías.

Para una persona versada en la materia, no habría una motivación razonable para combinar un estudio forense de fluidos (D1) con un sistema de flujo celular en conductos (D2) para arribar al método de caracterización biológica multiensamble aquí reivindicado. Cualquier nexo que solo sea visible tras conocer la invención constituye un análisis *ex post facto*, incompatible con el estándar del artículo 18 de la Decisión 486.

En conclusión, la incompatibilidad funcional entre D1 y D2 impide su combinación legítima. No es válido suponer que un experto encontraría en estos antecedentes enseñanzas convergentes que lo condujeran de manera obvia a la arquitectura lógica y técnica propuesta en la presente solicitud.

11. 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 de detección de petróleo reivindicado en la presente solicitud.

De conformidad con los criterios desarrollados por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, el examen del nivel inventivo no se limita a verificar si elementos aislados de la invención pueden encontrarse dispersos en el estado de la técnica. Exige determinar si el experto en la materia habría contado con una razón técnica clara y previa para integrar tales elementos con el fin de resolver un mismo problema técnico. Dicha motivación no puede construirse *a posteriori*, sino que debe desprenderse de la lógica interna de los documentos citados.

En el presente caso, ni D1 ni D2 identifican, reconocen o plantean el problema técnico efectivamente resuelto por la invención. Este consiste en la necesidad de obtener un método de detección *in situ* con una arquitectura de inteligencia artificial multiensamble que permita clasificar la matriz de suelo y cuantificar hidrocarburos de forma instantánea.

El documento D1 se limita al diseño de modelos de calibración para espectroscopía NIR convencional. Aborda aspectos estadísticos de correlación, pero sin analizar ni problematizar el procesamiento secuencial mediante redes neuronales multicapa ni la corrección de ruidos ópticos por distancia en campo. En consecuencia, D1 no ofrece indicio alguno que motive al experto a incorporar procesos de clasificación por máquinas de soporte de vectores (SVM) o el uso de optimizadores estocásticos como Adam.

Por su parte, el documento D2 describe el monitoreo de fluidos de perforación con el objetivo específico de controlar procesos industriales en pozos. D2 no se inscribe en el campo de la detección ambiental portátil, no aborda problemas de dispersión de luz en suelos heterogéneos y no sugiere que tales mediciones industriales puedan emplearse para entrenar una red neuronal destinada a la cuantificación semicuantitativa de contaminantes en matrices sólidas.

Desde esta perspectiva, no existe una relación lógica o funcional entre las enseñanzas de D1 y D2 que permita inferir que su combinación conduciría al método reivindicado. La combinación

de documentos solo es legítima cuando ambos responden al mismo problema técnico. Ninguna de estas circunstancias se presenta aquí.

Por el contrario, una eventual combinación de D1 y D2 exigiría asumir que un procedimiento desarrollado para el monitoreo de lodos industriales (D2) resulta directamente aplicable a la optimización de un sistema de detección portátil con láser de cascada cuántica (D1). Esta suposición no se desprende de los objetivos de los documentos citados y solo sería concebible a partir del conocimiento previo de la invención.

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. La ausencia de motivación técnica razonable confirma que la solución reivindicada no se deriva de manera evidente del estado de la técnica. Por tanto, la presente invención cumple plenamente con el requisito de nivel inventivo conforme al artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

12. 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 imperativo precisar que la invención reivindicada no incorpora características triviales ni derivables de manera directa del estado de la técnica, ya sea que se consideren de forma aislada o mediante una hipotética combinación de los documentos D1 y D2.

La memoria descriptiva pone de manifiesto una arquitectura técnica compleja e integrada, estructurada como un método de caracterización biológica automatizado. En este, el control del hardware espectroscópico, la normalización de vectores y el procesamiento multiensamble por inteligencia artificial cooperan funcionalmente para resolver un problema técnico no abordado en el arte previo: la identificación inmediata de patologías y la predicción de degradación en muestras biológicas discretas mediante una lógica de decisión autónoma.

En particular, la invención articula de manera sinérgica y no trivial:

- (a) La gestión automatizada de un dispositivo de espectroscopía Raman para la captura de señales vibracionales en tiempos reducidos.
- (b) La normalización de las señales mediante un preprocesamiento de vectores diseñado para neutralizar la varianza por dispersión lumínica en el sustrato.
- (c) El procesamiento mediante un modelo de mínimos cuadrados parciales acoplado a análisis discriminante (PLS-DA) para la categorización de la muestra.
- (d) La detección de patologías mediante la identificación de biomarcadores específicos asociados a alteraciones estructurales.
- (e) La cuantificación final del estado de la muestra mediante una red neuronal multicapa con optimización estocástica Adam.

Cada una de estas etapas, considerada de manera individual, podría corresponder a herramientas estadísticas o analíticas conocidas; sin embargo, su integración funcional específica dentro de un flujo de diagnóstico biológico 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 ciertos elementos individuales sean conocidos, siempre que su combinación produzca una solución técnica que no fuera previsible para la persona versada en la materia.

La no trivialidad de la invención se refuerza por el hecho de que la configuración no se limita a una optimización incremental, sino que introduce una secuencia de inteligencia artificial de tres fases cuyo efecto conjunto permite un diagnóstico robusto frente a la variabilidad intrínseca de la muestra. Este efecto no se encuentra sugerido en D1, que se limita a la identificación forense mediante correlaciones lineales, ni en D2, que se orienta al monitoreo de procesos celulares en flujo controlado con una finalidad técnica distinta.

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 el control del espectrómetro, la normalización vectorial y la predicción por red neuronal excede claramente una aplicación rutinaria de las enseñanzas citadas.

En definitiva, el valor inventivo radica en la organización funcional novedosa de elementos de hardware y algoritmos de aprendizaje profundo que produce un resultado técnico no anticipable: un diagnóstico biológico instantáneo y preciso. Dicha configuración no resulta evidente para un experto en la materia y satisface plenamente el requisito de nivel inventivo conforme al artículo 18 de la Decisión 486.

13. Efecto técnico distinto y no previsible

Finalmente, la integración de las características técnicas que definen la presente invención genera un efecto técnico cualitativamente diferente y no previsible para una persona versada en la materia. La invención no constituye una simple agregación de herramientas estadísticas, sino que articula una arquitectura de inteligencia artificial donde la captura automatizada, el tratamiento vectorial y el procesamiento jerárquico cooperan para resolver un vacío técnico del arte previo: la caracterización inmediata y precisa de muestras biológicas mediante un diagnóstico autónomo.

En particular, la invención alcanza de forma conjunta los siguientes hitos técnicos:

- Inmunidad frente a ruidos ópticos y variabilidad de la muestra: Gracias al preprocesamiento de normalización de vectores, el sistema neutraliza las variaciones de intensidad y las distorsiones de la señal generadas por la dispersión lumínica en el sustrato, asegurando lecturas consistentes fuera de entornos de laboratorio controlados.
- Categorización automática y robusta: La implementación de modelos PLS-DA permite una clasificación discriminante de la muestra que garantiza la validez del diagnóstico antes de proceder a la fase de cuantificación.

- Diagnóstico predictivo e instantáneo: La fusión de modelos discriminantes con una red neuronal multicapa optimizada (Adam) permite pronosticar estados de degradación celular y detectar patologías de forma inmediata, modelando relaciones no lineales que la quimiometría tradicional no puede procesar.
- Optimización del flujo de diagnóstico: El método elimina la necesidad de estabilización prolongada de la muestra o la dependencia de sistemas de flujo controlado, permitiendo un análisis directo con alta sensibilidad y especificidad.

Estos resultados técnicos no son derivables de manera evidente de los antecedentes citados por la Oficina. En efecto:

- El documento D1 (artículo científico) se limita a la identificación forense de fluidos mediante correlaciones estadísticas básicas en un marco académico, ignorando los desafíos de la varianza óptica en sistemas automatizados y la necesidad de una predicción basada en aprendizaje profundo.
- El documento D2 se restringe al monitoreo industrial de células en dispositivos de microfluídica, una lógica operativa diseñada para flujos constantes que no ofrece soluciones para el diagnóstico de muestras biológicas independientes ni propone arquitecturas de IA de tres fases.

Ninguna de estas enseñanzas sugiere que la combinación funcional de un dispositivo de espectroscopía Raman automatizado, un protocolo de normalización vectorial y un motor de IA (SVM, PLS-DA y Red Neuronal) pueda dar lugar a un sistema con una capacidad de respuesta y precisión tan superiores.

Los logros de esta invención representan un efecto técnico inesperado, producto de la sinergia entre el hardware espectroscópico y una lógica algorítmica avanzada de multiensamble. El método aquí reivindicado supera el rendimiento de cualquier sistema convencional, redefiniendo el estándar para la biotecnología reproductiva y el diagnóstico molecular automatizado.

Conforme a la doctrina del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, existe nivel inventivo cuando la integración de elementos conocidos produce un resultado técnico cualitativamente distinto. La presente invención satisface este criterio al no ser una variación incremental, sino una arquitectura innovadora que transforma la captura de señales en un diagnóstico biológico certero y reproducible.

14. Conclusión

A la luz de los argumentos técnicos y jurídicos desarrollados, y bajo el marco de los criterios interpretativos del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina respecto a los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, se concluye que la presente invención para la caracterización de muestras biológicas mediante inteligencia artificial satisface plenamente los requisitos de patentabilidad.

En lo que concierne al requisito de novedad, se ha acreditado que ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica revela de manera directa, íntegra y unitaria la configuración técnica aquí reivindicada. Los antecedentes no divulgan un método que articule simultáneamente:

- La captura automatizada de señales mediante un dispositivo de espectroscopía Raman con parámetros de adquisición optimizados.
- Un preprocesamiento de normalización de vectores diseñado para neutralizar la varianza por dispersión lumínica en el sustrato.
- Una arquitectura de inteligencia artificial que categoriza la muestra a través de modelos PLS-DA e identifica biomarcadores específicos de patologías.
- La predicción del porcentaje de degradación mediante una red neuronal multicapa con optimización estocástica Adam.

Por lo tanto, no existe anticipación en los términos del artículo 16 de la Decisión 486, dado que no hay una divulgación previa de la secuencia lógica y funcional propuesta.

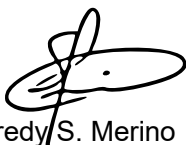
Respecto al nivel inventivo, se ha demostrado que la solución no resulta evidente para una persona versada en la materia. Los documentos D1 (estudio forense) y D2 (monitoreo de microfluídica) responden a desafíos técnicos y campos de aplicación divergentes. No existe una motivación técnica objetiva que impulse al experto a integrar sistemas de control de flujo celular con una arquitectura de IA multiensamble para el diagnóstico biológico autónomo.

La invención propone una configuración técnica no trivial, donde la gestión del hardware y el procesamiento algorítmico jerárquico cooperan para generar un efecto técnico distinto y no previsible: la capacidad de emitir un diagnóstico preciso y cuantificado de forma instantánea, superando la inestabilidad de las señales biológicas. Este resultado cualitativamente superior no se desprende de forma natural de la tecnología anterior.

De conformidad con las Interpretaciones Prejudiciales 141-IP-2014 y 371-IP-2021, se ratifica el nivel inventivo al haberse logrado un resultado técnico inesperado mediante la integración de modelos discriminantes y redes neuronales para resolver la variabilidad de las muestras biológicas. La invención representa una solución técnica concreta y reproducible, con una clara aplicación industrial en los sectores biotecnológico y de reproducción animal.

Por todo lo expuesto, se solicita respetuosamente a la Superintendencia de Industria y Comercio que tenga por debidamente atendidas las observaciones del oficio y, en consecuencia, proceda con la concesión de la patente, al verificarse el cumplimiento de todos los requisitos exigidos por la Decisión 486.

Atentamente,



Fredy S. Merino

C.C. 1043177293

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

Anexos: pliego reivindicatorio y capítulo descriptivo modificados.

5 **MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD SEMINAL MEDIANTE
ESPECTROSCOPIA RAMAN AUMENTADA CON NANOPARTÍCULAS**

Campo de la invención

10 La presente invención se sitúa en el sector de la físico-química analítica y la biotecnología reproductiva. Específicamente, se refiere a un método implementado por computador que emplea espectroscopía Raman aumentada por superficies (SERS) e inteligencia artificial para la caracterización automática de la calidad y presencia de patologías en muestras de semen.

15 **Estado de la técnica**

En el estado de la técnica se identifica la patente EP0439893, que se refiere a un “Método y aparato para determinar el índice caracterizado de la motilidad del espermatozoide en células individuales”, utiliza fibra óptica y permite la clasificación de la calidad del semen en inseminación artificial.

20 También se identificó la patente US2004146848, que provee un “Método para medir la concentración total de espermatozoides en una muestra”, donde la medición de dicha muestra se produce a través de la absorbancia óptica de la misma en el rango de los 800 a 1000 nm siendo la concentración total de espermatozoides proporcional al nivel de absorbancia.

25 La patente US2005148098, describe un “Método para usar espectroscopia Raman para obtener el perfil proteico de una muestra biológica”. La solución propone un método para analizar el contenido proteico de una muestra biológica y tener un perfil del mismo a partir de un individuo particular. Las proteínas y los fragmentos de proteínas en la muestra se separan con base a sus propiedades físicas y químicas y se analizan los espectros Raman de manera separada.

30

A diferencia de las soluciones encontradas, la invención que se pretende proteger comprende un método que combina la espectroscopía Raman complementa con el uso de

5 nanopartículas metálicas y analiza los espectros vibracionales obtenidos a través de la misma por medio de un modelo PLSDA, lo que permite determinar la calidad seminal desde su composición. El método, no se limita a la identificación del perfil proteico de las células
esperma, sino que además analiza el perfil de ADN, así como la masa atómica, la geometría y la fuerza de enlace de la célula. Todo ello sin comprometer la estructura química de la
10 muestra celular. Esto permite determinar la calidad del esperma y adicionalmente, identificar los componentes que se ven afectados a nivel celular, permitiendo un análisis más profundo y fundamentado acerca de los factores que afectan al espermatozoide.

Breve descripción de la invención

La presente solución consiste en un método que permite determinar la calidad seminal
15 mediante la espectroscopía Raman aumentada a partir de la acción de nanopartículas metálicas que incrementan la señal Raman en un orden de 10000 a 10000000000000.

El espectro vibratorio obtiene el resultado acumulativo de todas estas vibraciones moleculares, como la masa atómica, la geometría y la fuerza de enlace.

20 Breve descripción de las figuras

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

Descripción detallada de la invención

25 Al factor masculino solo se le ha dado un enfoque de valoración desde el espermograma y no se ha estudiado el enfoque de la calidad seminal desde su composición y los problemas que subyacen y lo afectan.

La presente solución consiste en un método que permite determinar la calidad seminal mediante la espectroscopía Raman aumentada a partir de la acción de nanopartículas
30 metálicas que incrementan la señal Raman en un orden de 10000 a 10000000000000.

La espectroscopía Raman es una técnica óptica basada en la dispersión inelástica de la luz por moléculas en vibración que puede proporcionar huellas químicas de células, tejidos o biofluidos, en el caso específico del semen permite conocer su composición al obtener

- 5 información adecuada de una muestra sin alterar su perfil químico ya que el semen es una mezcla compleja de varios bioquímicos celulares y no celulares.

El espectro vibratorio obtiene el resultado acumulativo de todas estas vibraciones moleculares, como la masa atómica, la geometría y la fuerza de enlace.

- 10 Para lograr el efecto deseado, se comienza con la recolección del fluido seminal en fresco y el aislamiento de los espermatozoides usando centrifugación; se procede a descartar el sobrenadante y se resuspende en una solución tampón de fosfato salino (PBS) a 10mM.

Posteriormente, se sintetizan las nanopartículas de oro mezclando 300 μ L de una solución AuCl 3 de 20 mM, 65 μ L al 2% de citrato de sodio y 640 μ L de agua desionizada de 18 M Ω . La concentración final de Au es, opcionalmente, de 6 mM.

- 15 Se continua con el depósito de una gota de 5 μ L de nanopartículas de oro sobre un cubreobjetos recubierto con una lámina de oro, ya que el oro no genera señal Raman.

Luego se adicionan 5 μ L de muestra sobre la gota de nanopartícula previamente depositada y se mezcla con la muestra de semen previamente tratada. En esta mezcla, las nanopartículas recubren totalmente a los espermatozoides.

- 20 Sobre la gota de la mezcla resultante se enfoca el láser del espectrómetro Raman y se adquieren los espectros Raman para la muestra de esperma tratada, para un tiempo de adquisición de 1s y con un láser que, en una modalidad preferida de la invención, tiene una potencia de 20 mW. Si se observaba saturación de señal, la potencia del láser debe regularse reduciéndola hasta que la señal pierda la saturación.

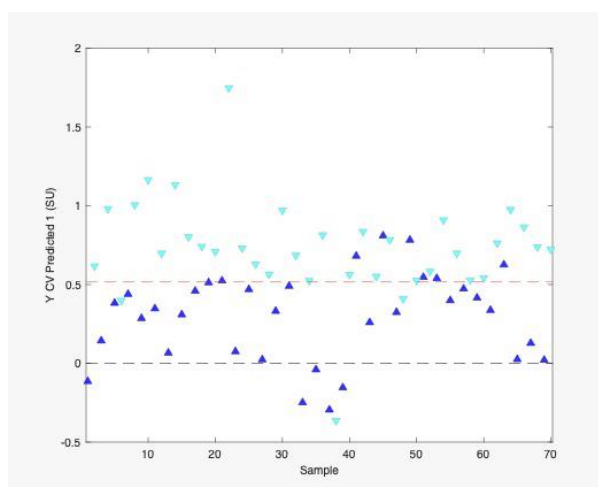
- 25 Luego, el espectro Raman es normalizado usando un preprocesamiento de normalización de vector y se procede a analizar el espectro usando un modelo de clasificación de discriminación de cuadrados parciales mínimos que, en una aplicación preferida de la invención, está integrado en un software. El resultado obtenido, es una clasificación binaria del esperma en sano y no sano (como se expone en la imagen a continuación) con una
30 sensibilidad del 88% y una especificidad del 91%.

Luego, con un análisis comparativo de las señales vibracionales obtenidas de los espectros de cada componente (proteína, ADN, fosfolípidos, etc.), es posible identificar dónde se encuentran los defectos. En una modalidad preferida de la invención, análisis de las señales vibracionales por comparación espectral se realiza usando modelos no supervisados.

- 5 Para la ejecución del método, una unidad de procesamiento controla un espectrómetro Raman con un láser de 20 mW.
- Criterio de Saturación: El sistema monitorea la intensidad de la señal en tiempo real. Se detecta saturación cuando los conteos de fotones alcanzan el límite de cuantificación del sensor CCD (v.g., 65,535 unidades arbitrarias de intensidad en un sensor de 16 bits), manifestándose como un truncamiento de los picos espectrales (mesetas). En este evento, el procesador ordena reducir la potencia del láser en pasos de 2 mW hasta que el pico máximo se sitúe en un rango lineal del 80-90% de la capacidad del sensor.
 - Umbral y Parámetros del Gráfico: En la Figura 1, el eje X (Abscisas) representa la primera función discriminante resultante del modelo PLS-DA (puntuaciones), mientras que el eje Y (Ordenadas) representa la varianza residual. El umbral de clasificación se fija en el valor 0 (cero) del eje discriminante; valores positivos corresponden a muestras con perfiles vibracionales íntegros (biomarcadores estables), mientras que valores negativos indican presencia de alteraciones estructurales o degradación.

25 Ejemplo

- 5 En un ejemplo de aplicación de la invención, se realizó el proceso en una muestra de semen en fresco y los espectros obtenidos fueron preprocesados según se explica *supra*. El resultado obtenido, como se muestra en la figura, permite distinguir las células sanas de las que no lo están. En la figura, se muestra un umbral trazado sobre el eje X, que divide las células sanas, por encima del umbral, de las que no lo están, por debajo del umbral.
- 10 También se observan ejemplos aislados de errores en la discriminación, esto es, células sanas por debajo del umbral. Lo que ayudó a validar el grado de precisión y sensibilidad del método.



- La invención es susceptible de aplicación industrial en centros de inseminación artificial y
- 15 laboratorios de biotecnología porcina, pudiendo integrarse en sistemas de control de calidad automatizados para la producción masiva de dosis seminales con resultados consistentes y reproducibles.

REIVINDICACIONES

1. Método implementado por computador para la caracterización de muestras biológicas de semen, que comprende las siguientes fases ejecutadas por un procesador de datos:
 - Controlar de manera automatizada un dispositivo de espectroscopía Raman para la incidencia de un láser sobre una muestra.
 - Capturar señales espectroscópicas vibracionales de la muestra durante un periodo de 5 segundos.
 - Normalizar el espectro obtenido mediante un preprocesamiento de normalización de vectores para la eliminación de la varianza por distancia y dispersión de luz.
 - Procesar el espectro normalizado mediante un modelo de mínimos cuadrados parciales acoplado a análisis discriminante (PLS-DA) para la categorización de la muestra.
 - Determinar la presencia o ausencia de patologías mediante la detección de biomarcadores específicos en el espectro.
 - Predecir el porcentaje de degradación de la muestra objeto de estudio por medio de una red neuronal multicapa que comprende un nodo de entrada, una capa oculta y un nodo de salida.
2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el nodo de entrada de la red neuronal recibe la información procesada por el modelo de mínimos cuadrados parciales acoplado a análisis discriminante.
3. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la capa oculta de la red neuronal procesa la información mediante una función de compilación y un algoritmo de optimización del descenso de gradiente estocástico (Adam).
4. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la fase de determinar la presencia de patologías identifica el origen de alteraciones estructurales en la muestra mediante la comparación de señales vibracionales.

5. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la ejecución de las fases de normalización, procesamiento y predicción se realiza en un servidor en la nube conectado al dispositivo de espectroscopía