

**Sres.
Superintendencia de Industria y Comercio
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.**

Re: Expediente No. NC2022/0011608

Solicitud de patente de invención titulada: “MÉTODO PARA PRONOSTICAR NEFRITIS LÚPICA A PARTIR DE ESPECTROSCOPIA RAMAN AUMENTADA”

Solicitante: UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

RESPUESTA AL OFICIO No. 1631 DE 5 DE FEBRERO DE 2026

(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 la institución 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. Consideraciones preliminares

Dentro del término legal conferido, nos permitimos presentar respuesta al Oficio No. 1631 de 5 de febrero de 2026, emitido en el marco del examen de patentabilidad adelantado respecto de la solicitud titulada “MÉTODO PARA PRONOSTICAR NEFRITIS LÚPICA A PARTIR DE ESPECTROSCOPIA RAMAN AUMENTADA”, expediente NC2022/0011608.

En atención a las observaciones formuladas por esa Dirección, se advierte inicialmente que la presente respuesta se acompaña de las modificaciones correspondientes al capítulo descriptivo, al capítulo reivindicatorio y a los dibujos de la solicitud, con el fin de atender las observaciones formuladas con fundamento en los artículos 28, 30 y 34 de la Decisión 486 de 2000. Dichas modificaciones no amplían la divulgación inicialmente presentada, sino que precisan y reorganizan la materia originalmente divulgada, incorporando una descripción más clara de la invención, una formulación reivindicatoria más precisa y una Figura 1 corregida con etapas numeradas individualmente.

En consecuencia, la presente respuesta aborda, además, la objeción de nivel inventivo planteada frente a la combinación de los documentos D1 (US2021/0215610) y D2 (US8525980), respecto de las reivindicaciones 1 a 4.

Con el debido respeto, se estima que la conclusión de obviedad formulada por la Oficina no resulta técnica ni jurídicamente sostenible, en la medida en que reduce indebidamente la

diferencia entre la invención reivindicada y el estado de la técnica a la simple incorporación de la síntesis de nanopartículas de oro coloidal, desconociendo que la invención no protege dicha etapa de manera aislada, sino un método integrado para el pronóstico de nefritis lúpica, en el cual interactúan funcionalmente la síntesis de nanopartículas de oro coloidal, la mezcla de la muestra de orina con la solución de nanopartículas en proporción 1:1, la adquisición de espectros Raman durante un segundo, el análisis estadístico de los espectros obtenidos y la determinación de la presencia y estadio de nefritis lúpica a partir de señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios.

La invención reivindicada no se limita a aplicar espectroscopía Raman a una muestra de orina ni a emplear genéricamente sustratos metálicos para espectroscopía Raman aumentada. Por el contrario, define una secuencia técnica específica orientada a resolver un problema técnico particular: proporcionar un método no invasivo, rápido y reproducible para el pronóstico de nefritis lúpica en pacientes con lupus, mediante la obtención de un perfil espectral aumentado de metabolitos urinarios y su procesamiento estadístico mediante modelos de clasificación.

En este sentido, aunque D1 pueda divulgar métodos de detección y caracterización de enfermedades mediante análisis computacional de espectros Raman de orina, y aunque D2 pueda divulgar, en otro contexto técnico, la preparación de sustratos de plata u oro para espectroscopía Raman de superficie mejorada, ninguno de los documentos citados enseña ni sugiere la combinación funcional reivindicada. Tampoco existe una motivación técnica objetiva que conduzca a una persona normalmente versada en la materia a modificar el método de D1, incorporando la preparación de nanopartículas de oro de D2, para arribar a una secuencia técnica que comprende mezcla 1:1 con orina, adquisición de espectros Raman durante un segundo y procesamiento mediante modelos PLS-DA para determinar presencia y estadio de nefritis lúpica.

Por tanto, la objeción de nivel inventivo parte de una desagregación artificial de la invención y de una reconstrucción retrospectiva del estado de la técnica, en la que se seleccionan elementos aislados de documentos distintos para arribar a la solución reivindicada únicamente con conocimiento previo de la invención.

2. Análisis detallado de D1 (US2021/0215610)

El documento D1, titulado “Methods of disease detection and characterization using computational analysis of urine Raman spectra”, divulga, en términos generales, métodos para detectar o caracterizar condiciones de un sujeto mediante el análisis computacional de espectros Raman obtenidos a partir de muestras de orina. Según el análisis de la Oficina, D1 menciona que tales métodos pueden usarse para detectar o caracterizar diversas enfermedades, incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa en todos sus estadios, grados y etiologías, incluido el lupus eritematoso sistémico.

No obstante, el contenido técnico de D1 difiere sustancialmente de la invención reivindicada en aspectos estructurales, metodológicos y funcionales determinantes.

a) D1 no divulga un método de espectroscopía Raman aumentada mediante nanopartículas de oro coloidal sintetizadas y mezcladas con orina en proporción 1:1

D1 se refiere al análisis computacional de espectros Raman de orina, pero no divulga la etapa de síntesis de nanopartículas de oro coloidal, ni la mezcla de la muestra de orina con una solución

de nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, que constituye una etapa técnica central de la invención reivindicada.

La diferencia no es meramente accesorio. La invención no se limita a registrar espectros Raman de orina, sino que utiliza nanopartículas de oro coloidal como medio para favorecer la generación de espectros Raman aumentados, permitiendo obtener un perfil espectral asociado a metabolitos urinarios. La adición de la solución de nanopartículas de oro no es un simple reactivo intercambiable, sino una condición técnica que incide en la forma en que se obtiene la señal espectral y en la clase de información molecular que se pretende analizar.

La Oficina identifica correctamente que D1 no menciona la síntesis de nanopartículas de oro coloidal. Sin embargo, formula indebidamente la diferencia técnica como si el único aporte de la invención fuera “incluir la síntesis o preparación de nanopartículas de oro”. Esta formulación es incompleta, porque omite que la síntesis de nanopartículas se integra funcionalmente con la mezcla 1:1 con orina, la adquisición Raman durante un segundo y el procesamiento estadístico posterior para el pronóstico de nefritis lúpica.

En este sentido, la invención no reivindica la síntesis de nanopartículas como una finalidad autónoma, sino como una etapa funcionalmente vinculada a la preparación de la muestra y a la generación de un espectro Raman aumentado, susceptible de ser analizado para determinar presencia y estadio de nefritis lúpica.

b) D1 no enseña el pronóstico específico de nefritis lúpica mediante metabolitos urinarios detectados por espectroscopía Raman aumentada

D1 divulga métodos amplios de detección o caracterización de condiciones mediante análisis computacional de espectros Raman de orina. Sin embargo, una mención general a enfermedades o condiciones relacionadas con lupus no equivale a la enseñanza técnica específica de un método para pronosticar nefritis lúpica mediante espectroscopía Raman aumentada con nanopartículas de oro coloidal.

La invención reivindicada se dirige a un problema técnico concreto: disponer de un método no invasivo para pronosticar nefritis lúpica a partir de metabolitos urinarios detectables mediante espectroscopía Raman aumentada. Esta aproximación parte de la premisa de que la orina, al ser un producto directamente relacionado con la función renal, puede revelar cambios moleculares asociados a la afectación renal en pacientes con lupus.

D1, por el contrario, presenta un marco computacional amplio para el análisis de espectros Raman de orina y la caracterización de distintas condiciones. No enseña la combinación específica de preparación de nanopartículas de oro coloidal, mezcla 1:1 con orina, adquisición espectral durante un segundo y clasificación mediante PLS-DA para pronosticar nefritis lúpica y su estadio.

La diferencia técnica es aún más clara si se considera que el método reivindicado no se limita a distinguir una condición genérica, sino que organiza una secuencia de preparación de muestra, adquisición espectral y procesamiento estadístico para generar una respuesta técnica concreta frente a una manifestación renal del lupus.

c) D1 no divulga la secuencia técnica reivindicada como una combinación funcional

La invención reivindicada no debe analizarse como una suma de pasos aislados, sino como una secuencia técnica integrada. Dicha secuencia comprende sintetizar nanopartículas de oro coloidal, recolectar una muestra de orina, mezclar la muestra de orina con la solución de nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, adquirir espectros Raman de la mezcla durante un segundo, realizar el análisis estadístico de los espectros obtenidos, detectar señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios, determinar a partir de dichas señales la presencia de nefritis lúpica y determinar el estadio de la nefritis lúpica cuando corresponda.

D1 no divulga esta secuencia. El hecho de que D1 use espectros Raman de orina y análisis computacional no anticipa ni hace evidente una modalidad de espectroscopía Raman aumentada con nanopartículas de oro coloidal sintetizadas y mezcladas con la muestra en una proporción determinada, ni su aplicación específica al pronóstico de nefritis lúpica a partir de metabolitos urinarios.

La lectura de D1 propuesta por la Oficina desconoce que la invención reivindicada exige una cooperación funcional entre la preparación de la muestra y el procesamiento estadístico. La muestra no es simplemente “orina” analizada por Raman, sino una mezcla de orina con nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, destinada a generar una señal Raman aumentada. A su vez, el análisis estadístico no opera sobre cualquier espectro Raman, sino sobre los espectros obtenidos de dicha mezcla para determinar señales asociadas a metabolitos urinarios relevantes en el pronóstico de nefritis lúpica.

d) D1 no proporciona una enseñanza específica que conduzca a modificar su método hacia la solución reivindicada

D1 no contiene una indicación técnica que conduzca a la persona normalmente versada en la materia a incorporar nanopartículas de oro coloidal al análisis Raman de orina, ni a preparar la muestra mediante una mezcla 1:1, ni a adquirir espectros durante un segundo, ni a aplicar modelos PLS-DA para determinar presencia y estadio de nefritis lúpica.

En ausencia de dicha enseñanza, la modificación de D1 propuesta por la Oficina no surge del propio documento, sino del conocimiento previo de la invención. Por tanto, D1 no puede ser utilizado como punto de partida para reconstruir retrospectivamente la combinación reivindicada.

3. Análisis detallado de D2 (US8525980)

El documento D2, titulado “Body fluid detection method using surface enhanced Raman spectroscopy”, divulga un método de detección de fluidos corporales mediante espectroscopía Raman de superficie mejorada. Según el análisis de la Oficina, D2 enseña la preparación de sustratos de mejora SERS, incluyendo soles de plata u oro, con un diámetro de 40 a 70 nm, preparados mediante reducción de plata u oro con clorhidrato de hidroxilamina, citrato de sodio o borato de sodio.

Aunque D2 menciona sustratos de oro o plata para SERS, su enseñanza técnica no anticipa ni hace evidente la invención reivindicada.

a) D2 no está dirigido al pronóstico de nefritis lúpica ni al análisis específico de metabolitos urinarios asociados a dicha condición

D2 se orienta a la detección de fluidos corporales mediante SERS. Su objetivo técnico, según lo citado por la Oficina, consiste en diferenciar fluidos corporales y reducir interferencias de componentes complejos en la detección SERS de proteínas, ADN y ARN. D2 no menciona nefritis lúpica, no enseña un método de pronóstico de nefritis lúpica, no describe una clasificación del estadio de dicha enfermedad y no propone el uso de metabolitos urinarios como señales asociadas a una afectación renal causada por lupus.

La propia tabla comparativa del requerimiento reconoce que D2 no menciona la nefritis lúpica. Por tanto, D2 no aporta una enseñanza orientada al problema técnico específico de la solicitud, que es pronosticar nefritis lúpica mediante señales Raman asociadas a metabolitos urinarios.

La simple referencia a fluidos corporales en D2 no permite concluir que el experto estaría motivado a aplicar ese procedimiento al pronóstico de nefritis lúpica. El campo general de los fluidos biológicos es demasiado amplio y no proporciona una orientación técnica concreta hacia la solución reivindicada.

b) D2 no enseña la mezcla 1:1 de muestra de orina con nanopartículas de oro coloidal para pronóstico de nefritis lúpica

D2 puede divulgar la existencia de sustratos SERS de plata u oro y su aplicación general a fluidos corporales. Sin embargo, no enseña la preparación y uso de nanopartículas de oro coloidal en el contexto específico de la invención, ni la mezcla de una muestra de orina con una solución de nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1 para generar espectros Raman destinados al pronóstico de nefritis lúpica.

El hecho de que D2 mencione “orina” dentro de una lista amplia de fluidos corporales no convierte su enseñanza en una sugerencia específica para modificar D1 con el fin de llegar al método reivindicado. La referencia genérica a fluidos corporales y a sustratos SERS no proporciona la ruta técnica concreta que exige la invención.

La proporción 1:1 de mezcla entre muestra de orina y solución de nanopartículas de oro coloidal tampoco se desprende de D2. Dicha proporción no puede ser considerada una consecuencia automática de la preparación genérica de sustratos SERS, pues forma parte de la preparación específica de la muestra conforme al método reivindicado.

c) D2 se basa en una lógica analítica distinta

D2, según lo citado por la Oficina, involucra separación de macromoléculas biológicas, electroforesis de membrana, incubación con ácido acético glacial, adición de sustratos de mejora, reposo para estratificación, toma de la capa superior y posterior análisis SERS. Esta lógica técnica es diferente de la invención reivindicada, que propone una preparación mínima de muestra mediante mezcla directa de orina con nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1 y adquisición de espectros Raman durante un segundo.

Por tanto, D2 no enseña una solución análoga, sino un procedimiento de tratamiento de muestra y análisis SERS con una arquitectura experimental distinta. Tomar de D2 únicamente la referencia a “sol de oro” o “sustrato de oro” para insertarla en D1 desconoce el contexto técnico real del documento y constituye una reconstrucción retrospectiva.

Además, D2 está orientado a mejorar la detección SERS de componentes como proteínas, ADN y ARN en fluidos corporales, mientras que la invención reivindicada se orienta a obtener un perfil espectral amplio de metabolitos urinarios para pronóstico de nefritis lúpica. Esta diferencia de finalidad técnica impide considerar que D2 proporcione una enseñanza directa o evidente hacia la invención.

d) D2 no sugiere la determinación de estadio de nefritis lúpica mediante un segundo modelo PLS-DA

D2 tampoco enseña la determinación de estadios de nefritis lúpica mediante un segundo modelo de clasificación. La invención contempla una modalidad en la que, una vez determinada la presencia de nefritis lúpica, se determina su estadio mediante un segundo modelo PLS-DA a partir de las intensidades relativas de señales asociadas a metabolitos urinarios.

D2 no contiene una enseñanza equivalente. Sus modelos o análisis se orientan a diferenciar fluidos corporales o distinguir entre muestras de personas normales y pacientes en términos generales, pero no a determinar estadios de nefritis lúpica ni a procesar espectros Raman aumentados de orina con ese propósito específico.

4. Diferencias técnicas comunes frente a D1 y D2

Más allá de las diferencias particulares frente a cada documento, existen divergencias técnicas sustanciales que impiden concluir que la invención se derive de manera evidente de la combinación D1 + D2.

a) La invención no protege el uso genérico de Raman en orina ni el uso genérico de nanopartículas de oro

La objeción de la Oficina se construye sobre la premisa de que D1 enseña Raman en orina y D2 enseña nanopartículas de oro para SERS, por lo cual la combinación conduciría de manera evidente al objeto reivindicado. Sin embargo, esta lectura fragmenta indebidamente la invención.

La invención protege un método específico para el pronóstico de nefritis lúpica, en el que la preparación de nanopartículas de oro coloidal, la mezcla 1:1 con orina, la adquisición de espectros durante un segundo y el análisis estadístico mediante PLS-DA cooperan funcionalmente para obtener un resultado técnico concreto: determinar la presencia de nefritis lúpica y, en una modalidad dependiente, su estadio.

La combinación D1 + D2 no divulga ni sugiere dicha integración funcional.

b) La diferencia técnica no consiste únicamente en sintetizar nanopartículas de oro

La Oficina afirma que la diferencia frente a D1 consiste en realizar la síntesis de nanopartículas de oro coloidal. Con el debido respeto, esa formulación resulta incompleta.

La diferencia técnica real comprende al menos los siguientes aspectos:

(a) D1 no divulga espectroscopía Raman aumentada mediante nanopartículas de oro coloidal sintetizadas conforme al método de la solicitud;

(b) D1 no divulga la mezcla de la muestra de orina con la solución de nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1;

(c) D1 no divulga la adquisición de espectros Raman de dicha mezcla durante un segundo;

(d) D1 no divulga la aplicación específica del método al pronóstico de nefritis lúpica mediante señales Raman asociadas a metabolitos urinarios obtenidas a partir de una muestra aumentada con nanopartículas de oro;

(e) D1 no divulga la determinación del estadio de nefritis lúpica mediante un segundo modelo PLS-DA aplicado a las señales espectrales de metabolitos urinarios.

Por tanto, la diferencia técnica no puede reducirse a la simple preparación de nanopartículas de oro.

c) D1 y D2 no proporcionan una motivación técnica objetiva para la combinación propuesta

Para que la combinación D1 + D2 fuera evidente, sería necesario demostrar que una persona normalmente versada en la materia habría tenido una razón técnica clara para modificar el método de D1 incorporando la preparación y uso de nanopartículas de oro coloidal de D2, en una proporción 1:1 con orina, con adquisición de espectros durante un segundo y posterior clasificación mediante PLS-DA para pronóstico de nefritis lúpica.

Dicha motivación no se desprende de los documentos citados.

D1 ya proporciona su propia solución computacional para analizar espectros Raman de orina. D2, por su parte, se refiere a un procedimiento SERS de detección de fluidos corporales con preparación y tratamiento de muestra distinto. D2 no indica que su procedimiento de sustratos de oro deba incorporarse al método de D1, ni enseña que dicha incorporación permita pronosticar nefritis lúpica o determinar su estadio.

La combinación propuesta por la Oficina solo resulta posible si se parte del conocimiento previo de la invención y luego se buscan elementos aislados en D1 y D2 para reconstruirla. Ese razonamiento es retrospectivo y no corresponde a un análisis objetivo de nivel inventivo.

d) La combinación de D1 y D2 exigiría múltiples decisiones técnicas no sugeridas

Para llegar desde D1 hasta la invención, el experto no tendría que simplemente incorporar nanopartículas de oro. Tendría que realizar una serie de modificaciones técnicas coordinadas: convertir el análisis Raman de D1 en un análisis Raman aumentado mediante nanopartículas de oro coloidal; seleccionar una preparación de nanopartículas compatible con la muestra urinaria; definir una mezcla 1:1 entre orina y nanopartículas; adquirir los espectros durante un segundo; procesar las señales obtenidas mediante PLS-DA; y aplicar el resultado al pronóstico de nefritis lúpica y a la determinación de su estadio.

Ninguna de estas decisiones coordinadas se desprende de D1 ni de D2. La simple existencia de sustratos de oro en D2 no proporciona una ruta técnica clara para transformar el método de D1 en el método reivindicado.

5. Formulación correcta del problema técnico objetivo

De conformidad con el análisis de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486, la evaluación debe partir de una identificación correcta de las diferencias técnicas reales entre el estado de la técnica más cercano y la invención, evitando formular el problema técnico a partir de elementos extraídos de la solución reivindicada.

La Oficina formula el problema técnico objetivo en los siguientes términos: ¿cómo modificar el método para identificar una condición de un sujeto divulgado en D1 para proporcionar un método donde se incluya la síntesis o preparación de nanopartículas de oro?

Con el debido respeto, esa formulación es incompleta y se encuentra contaminada por una visión retrospectiva de la invención, porque toma como punto de partida una característica aislada de la solución reivindicada, esto es, la síntesis de nanopartículas de oro, y no el efecto técnico derivado de la combinación de etapas.

El problema técnico objetivo debe formularse a partir de la diferencia real entre D1 y la invención considerada como un todo. En ese sentido, el problema técnico objetivo puede formularse de manera más precisa así:

¿Cómo proporcionar un método no invasivo, rápido y reproducible para el pronóstico de nefritis lúpica en pacientes con lupus, mediante la obtención de un perfil espectral aumentado de metabolitos urinarios a partir de muestras de orina mezcladas con nanopartículas de oro coloidal y procesadas mediante modelos estadísticos de clasificación?

Este problema no está planteado ni resuelto en D1 ni en D2.

D1 enseña análisis computacional de espectros Raman de orina para caracterización de condiciones, pero no enseña la generación de espectros aumentados mediante mezcla 1:1 con nanopartículas de oro coloidal ni su aplicación específica al pronóstico de nefritis lúpica.

D2 enseña un método SERS para detección de fluidos corporales, pero no enseña ni sugiere un método de pronóstico de nefritis lúpica basado en metabolitos urinarios, ni la secuencia técnica reivindicada.

La invención resuelve el problema mediante una combinación coordinada de etapas técnicas que operan de manera funcionalmente integrada, entre ellas: síntesis de nanopartículas de oro coloidal, recolección de muestra de orina, mezcla de la muestra con la solución de nanopartículas en proporción 1:1, adquisición de espectros Raman durante un segundo, análisis estadístico de los espectros mediante PLS-DA, detección de señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios, determinación de la presencia de nefritis lúpica y determinación del estadio de nefritis lúpica mediante un segundo modelo PLS-DA.

Esta solución no se deriva de manera evidente de la combinación D1 + D2.

6. Nivel inventivo de la invención reivindicada

El señor Examinador sostiene que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la preparación de sustratos de oro divulgada en D2 dentro del método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Con el debido respeto, dicha conclusión no resulta técnicamente sostenible, pues se fundamenta en una identificación incompleta de las diferencias técnicas reales, una formulación reduccionista del problema técnico objetivo, una motivación técnica no demostrada y una reconstrucción retrospectiva de la invención a partir de elementos aislados del estado de la técnica.

Conforme al artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo si, para una persona del oficio normalmente versada en la materia, no resulta obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

En el presente caso, la invención no se deriva de manera evidente de D1 ni de D2, ni de su combinación.

6.1. D1 no anticipa ni sugiere el núcleo técnico reivindicado

D1 puede divulgar el uso de espectros Raman de orina y análisis computacional para detectar o caracterizar condiciones. Sin embargo, D1 no divulga el núcleo técnico de la invención, que está dado por la obtención de espectros Raman aumentados a partir de una muestra de orina mezclada con nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, seguida de análisis estadístico mediante PLS-DA para pronóstico de nefritis lúpica y determinación de su estadio.

D1 tampoco enseña que la generación de un perfil espectral aumentado de metabolitos urinarios mediante nanopartículas de oro sea necesaria o conveniente para el pronóstico de nefritis lúpica. Su enseñanza se orienta al análisis computacional de espectros Raman de orina, no a la preparación específica de una muestra aumentada mediante nanopartículas de oro coloidal.

6.2. D2 no suple las deficiencias de D1

D2 no está dirigido a nefritis lúpica, no enseña un método de pronóstico de nefritis lúpica, no describe un modelo PLS-DA para determinar la presencia o estadio de dicha enfermedad y no divulga la secuencia técnica reivindicada.

La referencia de D2 a sustratos de oro o plata para SERS no basta para hacer evidente la invención. Que un sustrato de oro pueda emplearse en SERS no significa que resulte obvio integrarlo en un método específico para pronosticar nefritis lúpica a partir de metabolitos urinarios mediante mezcla 1:1, adquisición de espectros durante un segundo y procesamiento PLS-DA.

6.3. El aporte inventivo no radica en un elemento aislado, sino en la combinación funcional de etapas

La objeción de la Oficina parte de considerar que, como D1 enseña Raman en orina y D2 enseña sustratos de oro para SERS, la invención sería obvia. Sin embargo, el nivel inventivo no debe evaluarse descomponiendo la invención en elementos aislados, sino considerando si la combinación reivindicada como un todo se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

En este caso, la combinación funcional de las etapas reivindicadas permite obtener un resultado técnico específico: pronosticar nefritis lúpica mediante señales Raman aumentadas asociadas a metabolitos urinarios. Dicho resultado no se obtiene ni se sugiere directamente a partir de D1 o D2.

La existencia previa de análisis Raman de orina o de sustratos SERS no elimina el nivel inventivo de una solución que combina ambos aspectos de manera específica para resolver un problema técnico distinto y delimitado.

6.4. Inexistencia de motivación técnica para modificar D1 con base en D2

Para llegar desde D1 hasta la invención, el experto tendría que adoptar varias decisiones técnicas coordinadas que no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica: abandonar o modificar el análisis Raman convencional de orina de D1 para convertirlo en un análisis Raman aumentado; seleccionar nanopartículas de oro coloidal como sustrato de aumento; sintetizar dichas nanopartículas conforme a una reducción química con citrato de sodio; mezclar la muestra de orina con la solución de nanopartículas de oro en proporción 1:1; adquirir espectros Raman durante un segundo; procesar los espectros mediante PLS-DA para determinar la presencia de nefritis lúpica; y aplicar un segundo modelo PLS-DA para determinar el estadio de nefritis lúpica.

Ninguno de estos pasos coordinados se desprende de D1 o D2. La combinación propuesta por la Oficina requiere utilizar la invención como guía, lo que evidencia un razonamiento ex post facto.

7. Incompatibilidad funcional y de propósito entre D1 y D2

Uno de los elementos determinantes para descartar la combinación D1 + D2 como fundamento suficiente para cuestionar el nivel inventivo de la presente solicitud radica en la divergencia de propósito técnico y lógica funcional que caracteriza a ambos documentos.

D1 se orienta al análisis computacional de espectros Raman de orina para detectar o caracterizar condiciones de un sujeto. Su núcleo técnico se encuentra en el procesamiento computacional y quimiométrico de espectros Raman de orina.

D2, por su parte, se orienta a la detección de fluidos corporales mediante SERS, con procedimientos de tratamiento de muestra y construcción de bases de datos SERS para diferenciar fluidos corporales de personas normales y pacientes. Según lo citado por la Oficina, D2 contempla separación de macromoléculas, aplicación de ácido acético glacial, adición de sustratos de mejora, incubación, reposo y toma de una capa superior para el análisis SERS.

La invención reivindicada responde a una tercera lógica técnica: un método de pronóstico de nefritis lúpica basado en una muestra de orina mezclada directamente con nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, adquisición rápida de espectros Raman aumentados y análisis estadístico mediante PLS-DA de señales asociadas a metabolitos urinarios.

Así, aunque D1 y D2 compartan de manera general el campo de la espectroscopía Raman aplicada a muestras biológicas, no responden al mismo problema técnico específico ni sugieren una solución convergente.

D1 no reconoce la necesidad de incorporar nanopartículas de oro coloidal para obtener un perfil aumentado de metabolitos urinarios asociado a nefritis lúpica. D2 no enseña la aplicación de sus sustratos SERS al pronóstico de nefritis lúpica ni a la determinación de su estadio. Por tanto, la combinación de ambos documentos no conduce de manera natural a la invención reivindicada.

Desde el punto de vista de una persona normalmente versada en la materia, no existiría una motivación técnica razonable para combinar un documento centrado en el análisis computacional de espectros Raman de orina con un documento centrado en la detección SERS de fluidos corporales mediante un protocolo de preparación distinto, con el fin de arribar a un método específico de pronóstico de nefritis lúpica mediante mezcla directa 1:1 de orina y nanopartículas de oro coloidal, adquisición espectral durante un segundo y análisis mediante modelos PLS-DA.

Toda combinación que solo resulta posible a partir del conocimiento previo de la invención constituye un razonamiento retrospectivo incompatible con el examen objetivo del nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486.

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

Más allá de la incompatibilidad funcional previamente expuesta, resulta igualmente determinante destacar la ausencia de una motivación técnica objetiva que pudiera conducir a una persona normalmente versada en la materia a combinar las enseñanzas de D1 y D2 para arribar al método reivindicado.

El análisis de nivel inventivo no se limita a verificar si un elemento aislado de la invención aparece en otro documento del estado de la técnica. Es necesario determinar si el experto habría tenido una razón técnica clara, previa y objetiva para integrar dicho elemento dentro del método más cercano, con una expectativa razonable de resolver el problema técnico planteado.

En el presente caso, D1 no identifica como deficiencia la falta de nanopartículas de oro coloidal, ni plantea la necesidad de convertir su análisis Raman de orina en un análisis Raman aumentado mediante sustratos metálicos. D2 tampoco enseña que su procedimiento SERS pueda sustituir o mejorar el método de D1 para el pronóstico de nefritis lúpica, ni proporciona una indicación para incorporar una mezcla directa 1:1 de orina y nanopartículas de oro coloidal.

La Oficina parte de la premisa de que, como D2 contiene una preparación de sustratos de oro para SERS, el experto estaría motivado a incorporarla en D1. No obstante, esa premisa omite que la incorporación de dicha preparación implicaría rediseñar toda la lógica de preparación de muestra y adquisición espectral del método de D1. No se trata de añadir un reactivo, sino de transformar el método Raman computacional de D1 en un método Raman aumentado con condiciones específicas de preparación de muestra y finalidad diagnóstica concreta.

La combinación D1 + D2 exigiría, por tanto, una pluralidad de decisiones técnicas no sugeridas por el estado de la técnica: seleccionar el sustrato de oro de D2, incorporarlo al método de D1, descartar o modificar el protocolo de tratamiento de muestra de D2, establecer una mezcla directa 1:1 con orina, adquirir espectros durante un segundo, procesar los espectros mediante PLS-DA para presencia de nefritis lúpica, implementar un segundo modelo PLS-DA para estadio y vincular todo ello a señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios.

Ninguno de estos pasos se encuentra sugerido por D1 o D2. La única forma de llegar a dicha combinación es partiendo de la invención como guía, lo cual constituye un análisis retrospectivo.

9. 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, resulta necesario precisar que la invención reivindicada no incorpora características triviales, rutinarias ni derivables de manera directa del estado de la técnica, ni consideradas de forma aislada ni mediante la combinación D1 + D2.

La memoria descriptiva y el capítulo reivindicatorio modificado ponen de manifiesto una configuración metodológica integrada, estructurada como un método para pronosticar nefritis lúpica a partir de espectroscopía Raman aumentada, en el cual la selección y disposición de las etapas cooperan funcionalmente para resolver un problema técnico específico: obtener un perfil espectral aumentado de metabolitos urinarios y procesarlo estadísticamente para determinar presencia y estadio de nefritis lúpica.

En particular, la invención articula de manera funcional la síntesis de nanopartículas de oro coloidal, la recolección de muestra de orina, la mezcla 1:1 entre la muestra de orina y la solución de nanopartículas de oro coloidal, la adquisición de espectros Raman durante un segundo, el análisis estadístico de los espectros obtenidos, la detección de señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios, la determinación de presencia de nefritis lúpica y la determinación del estadio de nefritis lúpica mediante un segundo modelo PLS-DA.

Cada una de estas etapas, considerada de manera aislada, podría tener antecedentes generales en distintos contextos. Sin embargo, el nivel inventivo no se excluye por la existencia previa de elementos individuales cuando su integración funcional produce una solución técnica que no era evidente para la persona versada en la materia.

La no trivialidad de la invención se refuerza porque la configuración reivindicada no se limita a sustituir un análisis Raman por un análisis SERS. Introduce una secuencia específica de preparación de muestra, adquisición espectral y procesamiento estadístico orientada a un resultado técnico concreto: pronosticar nefritis lúpica a partir de señales asociadas a metabolitos urinarios.

D1 no sugiere esa arquitectura metodológica. D2 tampoco. Su combinación no proporciona la enseñanza técnica necesaria para llegar de manera evidente a la invención.

10. Efecto técnico distinto y no previsible

La combinación de características técnicas que conforman la presente invención produce un efecto técnico distinto y no previsible para una persona normalmente versada en la materia. La invención no consiste en la mera yuxtaposición de componentes conocidos, sino en la articulación funcional de una secuencia metodológica específica que coopera para resolver un problema técnico de pronóstico de nefritis lúpica.

En particular, el método reivindicado logra de manera conjunta preparar nanopartículas de oro coloidal, combinar una muestra de orina con la solución de nanopartículas en proporción 1:1, obtener espectros Raman aumentados durante un segundo, analizar estadísticamente los espectros obtenidos, detectar señales Raman específicas asociadas a metabolitos urinarios, determinar la presencia de nefritis lúpica y determinar el estadio de la nefritis lúpica mediante un segundo modelo PLS-DA.

Estos efectos no pueden deducirse de manera directa ni evidente a partir de D1 o D2.

D1 describe análisis computacional de espectros Raman de orina. D2 describe un método SERS de detección de fluidos corporales mediante un protocolo de preparación diferente. Ninguno sugiere que la combinación funcional de nanopartículas de oro coloidal, mezcla directa 1:1 con orina, adquisición Raman durante un segundo y modelos PLS-DA pueda conducir a un método específico de pronóstico de nefritis lúpica y determinación de su estadio.

El efecto técnico alcanzado no corresponde a la simple suma de operaciones conocidas, sino que deriva de la interacción cooperativa entre etapas organizadas en una secuencia específica. Esta cooperación funcional genera un resultado cualitativamente distinto al que cabría esperar de un análisis computacional general de espectros Raman de orina como el de D1 o de un método SERS general para fluidos corporales como el de D2.

En consecuencia, la solución reivindicada presenta un efecto técnico no previsible a partir del estado de la técnica citado y cumple cabalmente con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486.

11. Reivindicaciones dependientes 2 a 4

En relación con las reivindicaciones dependientes 2 a 4, debe precisarse que su patentabilidad no puede ser descartada de manera automática mediante la sola afirmación de que no aportan nivel inventivo adicional. Dichas reivindicaciones delimitan realizaciones particulares del método reivindicado y se encuentran subordinadas a una reivindicación independiente cuya configuración técnica, como se ha demostrado, no se deriva de manera evidente de D1 ni de D2.

La Oficina ha sostenido que D1 y D2 divulgarían características asociadas a análisis estadístico, PCA, DAPC, PLS, aprendizaje automático, redes neuronales o módulos computacionales. Sin embargo, incluso si ciertas herramientas estadísticas fueran conocidas de manera aislada, ello no elimina el carácter inventivo de su integración dentro del método reivindicado, cuyo núcleo técnico está dado por la preparación de una muestra de orina mediante mezcla 1:1 con nanopartículas de oro coloidal, adquisición de espectros Raman aumentados durante un segundo y procesamiento dirigido al pronóstico de nefritis lúpica.

La reivindicación 2 precisa que el análisis estadístico de los espectros Raman obtenidos se realiza mediante un modelo PLS-DA de clasificación supervisada por mínimos cuadrados parciales. La reivindicación 3 precisa que la determinación del estadio de la nefritis lúpica se realiza mediante un segundo modelo PLS-DA de clasificación supervisada por mínimos cuadrados parciales. La reivindicación 4 precisa que los modelos PLS-DA están integrados a un módulo de procesamiento de datos.

Estas características deben analizarse en el contexto de la invención reivindicada, no como herramientas estadísticas aisladas. En la presente solicitud, los modelos PLS-DA se aplican a espectros Raman aumentados generados a partir de muestras de orina mezcladas con nanopartículas de oro coloidal en proporción 1:1, con el propósito técnico específico de determinar presencia y estadio de nefritis lúpica. Ese contexto técnico no está divulgado ni sugerido por D1 o D2.

En consecuencia, mientras no se demuestre de forma técnica y específica que la combinación de características de la reivindicación 1 resulta obvia, tampoco puede sostenerse válidamente

que las reivindicaciones dependientes carezcan de nivel inventivo por mera remisión. Las reivindicaciones 2 a 4 deben ser valoradas en conjunto con la arquitectura metodológica principal del método, y no como elementos aislados desconectados de la solución técnica reivindicada.

12. Conclusión

A la luz de los argumentos técnicos y jurídicos desarrollados en la presente respuesta, se concluye que la invención titulada “MÉTODO PARA PRONOSTICAR NEFRITIS LÚPICA A PARTIR DE ESPECTROSCOPIA RAMAN AUMENTADA”, expediente NC2022/0011608, cumple con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

En primer lugar, debe resaltarse que la presente respuesta se acompaña de una descripción modificada, un capítulo reivindicatorio modificado y una Figura 1 corregida, con el propósito de atender las observaciones de claridad, suficiencia descriptiva y formalidad de dibujos formuladas por la Oficina. Dichas modificaciones no incorporan materia nueva, sino que precisan, reorganizan y aclaran la divulgación inicialmente presentada, de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486.

En segundo lugar, se ha demostrado que D1 no divulga ni sugiere la invención reivindicada. Aunque D1 enseña métodos de análisis computacional de espectros Raman de orina, no divulga la síntesis de nanopartículas de oro coloidal, la mezcla 1:1 de dichas nanopartículas con una muestra de orina, la adquisición de espectros Raman aumentados durante un segundo, ni la aplicación específica de modelos PLS-DA para pronosticar nefritis lúpica y determinar su estadio.

En tercer lugar, aunque D2 menciona sustratos de plata u oro dentro de un método SERS para detección de fluidos corporales, dicha divulgación no anticipa ni hace evidente la arquitectura metodológica reivindicada. D2 no enseña un método de pronóstico de nefritis lúpica, no describe metabolitos urinarios asociados a dicha condición, no propone una mezcla directa 1:1 de orina con nanopartículas de oro coloidal y no enseña la determinación de presencia o estadio de nefritis lúpica mediante modelos PLS-DA.

En cuarto lugar, la combinación D1 + D2 propuesta por la Oficina parte de una selección aislada de componentes y no de una motivación técnica objetiva. La persona normalmente versada en la materia no habría tenido una razón clara para modificar el método computacional de D1 con base en el procedimiento SERS de D2, ni para rediseñar todo el método hasta llegar a la secuencia técnica reivindicada.

La invención no constituye una simple aplicación de nanopartículas de oro a un método Raman conocido, sino una configuración metodológica estructurada que produce un efecto técnico específico y no previsible: la obtención de un perfil espectral aumentado de metabolitos urinarios y su procesamiento estadístico para el pronóstico de nefritis lúpica y la determinación de su estadio.

De conformidad con el artículo 18 de la Decisión 486 y con los criterios aplicables en materia de nivel inventivo, una invención no puede considerarse obvia cuando el estado de la técnica no proporciona una motivación objetiva para combinar sus enseñanzas en la dirección reivindicada, ni cuando la combinación propuesta solo puede reconstruirse con conocimiento previo de la invención.

Por lo anterior, se solicita respetuosamente que la Superintendencia de Industria y Comercio tenga por atendidas las observaciones formuladas en el Oficio No. 1631 de 5 de febrero de 2026 y continúe el trámite hacia la concesión de la patente solicitada, al verificarse el cumplimiento de los requisitos establecidos en la Decisión 486 de 2000.

Atentamente,

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

Fredy S. Merino

C.C. 1043177293

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

Anexos: reivindicaciones subsanadas, descripción subsanada y dibujo modificado.