

REIVINDICACIONES

1. Un método para diagnosticar enfermedad valvular crónica en un animal que comprende:
 - a. obtener una muestra biológica del animal;
 - b. analizar una cantidad de uno o más microARNs (miARN) asociados con enfermedad valvular crónica en la muestra biológica;
 - c. comparar la cantidad del miARN identificado en la muestra con una cantidad correspondiente del miARN presente en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padecen de enfermedad valvular crónica;
 - d. diagnosticar enfermedad valvular crónica en el animal si la cantidad del miARN encontrado en la muestra del animal es mayor que la cantidad del miARN presente en la muestra del animal de control;en donde el miRNA es seleccionado del grupo que consiste en miR-103, miR-98, let-7c, let-7b, y combinaciones de los mismos.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la muestra es una muestra de suero.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diagnóstico está basado en la determinación de la cantidad de dos o más miARN asociados con enfermedad valvular crónica.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diagnóstico está basado en la determinación de la cantidad de tres o más miARN asociados con enfermedad valvular crónica.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el animal es un animal de compañía.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el animal de compañía es un canino.
7. Un método para diagnosticar enfermedad valvular crónica en un animal que comprende:

- a. obtener una muestra biológica del animal;
- b. analizar una cantidad de uno o más microARNs (miARN) asociados con enfermedad valvular crónica en la muestra biológica;
- c. comparar la cantidad del miARN identificado en la muestra con una cantidad correspondiente del miARN presente en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padecen de enfermedad valvular crónica; y
- d. diagnosticar enfermedad valvular crónica en el animal si la cantidad del miARN encontrado en la muestra del animal es menor que la cantidad del miARN presente en la muestra del animal de control;

en donde el miRNA es seleccionado del grupo que consiste en miR-302d, miR-380, miR-874, miR-582, miR-490, miR-329b, miR-487b, y combinaciones de los mismos.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la muestra es una muestra de suero.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el diagnóstico está basado en la determinación de la cantidad de dos o más miARN asociados con enfermedad valvular crónica.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el diagnóstico está basado en la determinación de la cantidad de tres o más miARN asociados con enfermedad valvular crónica.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el animal es un animal de compañía.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el animal de compañía es un canino.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 444

Re: PI.-NESTEC S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MÉTODOS IN VITRO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD VALVULAR CRÓNICA MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE MIARNS".-Clase C12Q 1/68 .-Expediente número NC2017/0007275.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación en línea de Septiembre 24 de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11365** en relación con la Claridad, Concisión, Novedad y Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO.

En primer lugar, en relación con el título de la solicitud, la Examinadora señala que este no hace alusión a un método *in vitro* basado en el análisis de la expresión de micro ARNs.

En respuesta a la anterior objeción, y teniendo en cuenta la sugerencia de la Examinadora, me permito expresar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"MÉTODOS IN VITRO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD VALVULAR CRÓNICA MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE MIARNS"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por la Examinadora a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1 **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 1 y 7:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 1 y 9 actualmente presentadas, en las cuales se ha definido los miRNAs asociados con la enfermedad valvular crónica. Adicionalmente, en dichas reivindicaciones se aclara que el método comprende el análisis de uno o más microARNs.

Estas modificaciones presentan sustento respectivamente en las reivindicaciones 6 y 14 actualmente presentadas.

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2 a 6 y 8 a 12:** Corresponden a las reivindicaciones 2 a 4, 7, 8, 10 a 12, 15 y 16 actualmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 5, 6, 13 y 14** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Así mismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo a dichos cambios.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 12 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del método *in vitro* de diagnóstico de enfermedad valvular crónica, objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. DESCRIPCIÓN.

A este respecto, la examinadora afirma lo siguiente:

"La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reivindica un método general para diagnosticar la enfermedad valvular crónica (CVD), en el que sus pasos esenciales comprenden el análisis y diagnóstico de dicha condición empleando cualquier micro ARN o combinación de micro ARNs de una muestra biológica de cualquier animal; sin embargo no se anexan suficientes pruebas técnicas en el capítulo descriptivo que soporten un método general para el diagnóstico de CVD en cualquier animal mediante el análisis de cualquier secuencia de miARN ya que, solo existe soporte para el análisis de 277 miARN provenientes de caninos de los cuales solo los incluidos en la Tabla 2 presentan las características de expresión diferencial relativas a CDV implícitas en el método reivindicado; por lo que, no es posible establecer que dicho método sea funcional para el diagnóstico de dicha condición en cualquier animal, más aun si se tiene en cuenta que existen múltiples micro ARNs de expresión constitutiva en las células cuyas cantidades tienden a ser normalizadas o cuya expresión diferencial no está asociada a la CVD. Se sugiere hacer las restricciones y/o aclaraciones necesarias."

Sobre la anterior objeción, amablemente me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado reclama un método de diagnóstico de la enfermedad valvular crónica, mediante el análisis comparativo de miRNAs específicos asociados a dicha enfermedad. En ese orden de ideas, una persona versada en la materia podría ejecutar la invención de forma completa, dado que la descripción divulga clara y concisamente cada uno de sus pasos, tal y como se describe a continuación:

- El paso a) contempla la toma de la muestra biológica.
- El paso b) describe el análisis de la muestra basado en miARNs específicos (miR-103, miR-98, let-7c, let-7b, miR-302d, miR-380, miR-874, miR-582, miR-490, miR-329b, miR-487b) asociados a la enfermedad vascular crónica.
- El paso c) señala que se realizará un análisis comparativo de dichos miARNs analizados en el paso anterior.
- El paso d) indica el paso final de diagnóstico de la enfermedad dependiendo la expresión de miARNs encontrada.

Adicionalmente, me permito indicar que la descripción en la página 4 indica que los miARNs descritos pueden estar presentes en la muestra biológica de un animal, refiriéndose a este último como *cualquier animal susceptible de padecer o que padece de enfermedad valvular crónica, que incluye seres humanos, animales aviares, bovinos, caninos, equinos, felinos, caprinos, lupinos, murinos, ovinos o porcinos.*

Teniendo en cuenta lo mencionado y las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPITULO REIVINDICATORIO.**

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, la Señora Examinadora menciona lo siguiente:

- *Las reivindicaciones 1 y 9 no son concisas ya que se refieren a un método para diagnosticar la enfermedad valvular crónica en un animal el cual se define de manera general a través de cinco pasos que no incluyen todas las condiciones y parámetros necesarios para su reproducción, ya que el paso b) no incluye ninguna referencia estructural del miARN empleado para el análisis de la enfermedad, dicha característica es esencial porque el método solo se puede llevar a cabo con miRNAs específicos y no con cualquier miRNA de expresión constitutiva en el animal; así mismo los pasos c) y d) incluyen términos relativos como: "uno o más", "es mayor" o "es menor" que son imprecisos y no permiten establecer un parámetro fiable para el diagnóstico. Se recuerda al solicitante que una reivindicación debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo que el método debe definirse de manera precisa incluyendo elementos esenciales, como lo son el miRNA que se expresa diferencialmente o los rangos de expresión diferencial que permiten establecer un diagnostico fiable.*

Respecto a la objeción mencionada, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones 1 y 9 (nuevas reivindicaciones 1 y 7), las cuales ahora especifican los miRNAs que presentan una expresión diferencial en animales que presentan la enfermedad CVD. De esta forma, me permito afirmar que el método reivindicado define de manera adecuada cada uno de sus pasos e incluye todas las condiciones y parámetros necesarios para su reproducción (tal como se mencionó anteriormente).

Ahora bien, con respecto al término "uno o más" me permito indicar que dicho término no le da imprecisión al método de diagnóstico, dado que es evidente para una persona versada en la materia que la comparación de expresión de los miARNs puede llevarse a cabo con un número no necesariamente definido de animales control. Por ende, no se puede limitar injustamente la materia reclamada.

De la misma manera, me permito señalar que los términos "es mayor", "es menor" sí permiten establecer un parámetro fiable para el diagnóstico, pues el hecho de tener una mayor o menor expresión de los miARNs específicos con respecto a los animales control, ya permite generar un diagnóstico fiable de la enfermedad valvular crónica.

Debido a lo anteriormente mencionado, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- *Las reivindicaciones 1 y 9 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un método general para diagnosticar la enfermedad valvular crónica, en el que sus pasos esenciales comprenden el análisis y diagnóstico de dicha condición empleando cualquier micro ARN de una muestra biológica de cualquier animal, no obstante en el capítulo descriptivo solo existe soporte para el análisis de 277 miARN provenientes de caninos de los cuales solo los incluidos en la Tabla 2 presentan las características de expresión diferencial implícitas en el método reivindicado, por lo que el procedimiento pretende relacionar cualquier molécula de miARN con un diagnóstico de una condición, sin haber explorado todos los perfiles de expresión de miARN de cualquier tipo de animal comprendidos en la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las condiciones que conlleven a la reproducción fiel del método reivindicado, esto se logra incluyendo el miARN que permite el análisis y el diagnóstico y señalando que el animal es un canino.*

Con respecto a dicha objeción, en primer lugar, de nuevo me permito indicar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto a este Memorial, reclama un método de diagnóstico con *miARNs* específicos que permiten el diagnóstico de la enfermedad valvular crónica.

En segundo lugar, me permito citar la descripción actualmente presentada en la página 4, la cual establece lo siguiente:

“Los inventores de la presente invención han descubierto que el miARN descrito en la presente descripción puede estar presente en la muestra biológica de un animal y que la cantidad del miARN en la muestra puede servir como indicador bioquímico para diagnosticar enfermedad valvular crónica (...).”

Teniendo esto en cuenta, el método no debe limitarse a un canino. Por el contrario, la descripción menciona que el animal “*puede ser un ser humano o un animal de compañía. En un aspecto, el animal de compañía puede ser un canino, tal como un perro, o un felino, tal como un gato. En un aspecto específico, el animal puede ser un canino*”.

Presentados estos argumentos, amablemente solicito que esta objeción sea reconsiderada.

- *Las reivindicaciones 3, 4, 11 y 12 no son concisas ya que se refieren a un método general para diagnosticar la enfermedad valvular crónica en el que el paso de diagnóstico está basado en la determinación cantidad de dos, tres o más miARN asociados, sin mencionar dichos miRNAs esenciales para el diagnóstico y refiriendo*

el número de ARNs mediante términos imprecisos como "dos o más" o "tres o más", por lo que se incluye cualquier combinación de dos o más miRNAs de cualquier animal en donde todas las combinaciones incluidas no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante sustituir las expresiones señaladas por términos precisos o rangos concretos así como, incluir los miARNs específicos necesarios para el paso del diagnóstico.

Frente a dicha objeción, me permito indicar, que el método de diagnóstico de las nuevas reivindicaciones independientes 1 y 7 mencionan 4 y 7 miARNs específicos, respectivamente. En ese orden de ideas, los términos "dos o más" y "tres o más" de las reivindicaciones 3, 4, 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 3, 4, 9 y 10) no son imprecisos dado el límite de los miARNs establecidos en la reivindicación independiente de la cual dependen.

Consecuentemente todas las combinaciones incluidas en las nuevas reivindicaciones 3, 4, 10 y 11 si han sido exploradas en la solicitud. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *Las reivindicaciones 3, 4, 11 y 12 presentan falsa dependencia ya que se refieren a un paso de diagnóstico que comprende dos, tres o más miARNs sin embargo en las respectivas reivindicaciones independientes el método comprende el análisis de único micro ARN y el diagnostico con respecto a la cantidad de este único miARN. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones y/o aclaraciones necesarias.*

Con respecto a la objeción mencionada, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones independientes 1 y 9 (nuevas reivindicaciones 1 y 7), en las cuales se ha definido que el diagnóstico de la enfermedad puede llevarse a cabo mediante el análisis de uno o más microARNs.

Así pues, teniendo en cuenta la modificación mencionada, las reivindicaciones 3, 4, 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 3, 4, 9, 10) ahora presentan una correcta dependencia. En consecuencia solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *Las reivindicaciones 5, 7, 13 y 15 no son concisas ya que se refieren a condiciones esenciales del método reivindicado mediante los términos: "que se regula a la baja", "es un animal de compañía" o "que se regula a la alza" que se consideran ambiguos e imprecisos ya que no permiten establecer los valores y los sujetos específicos en los que es reproducible el método reivindicado. Se sugiere al solicitante sustituirlos por términos precisos y rangos concretos de acuerdo con lo soportado en la descripción.*

Frente a la objeción mencionada, en primer lugar, me permito indicar que la descripción (página 3, línea 8) define el término “animales de compañía” como *animales domesticados, tales como perros, gatos, aves, conejos, conejillos de Indias, hurones, hámsteres, ratones, jerbos, caballos de silla, vacas, cabras, ovejas, burros, cerdos, y especies más exóticas mantenidas por los seres humanos para compañía, entretenimiento, apoyo psicológico, exhibiciones públicas, y todas las otras funciones que los seres humanos necesiten compartir con animales de otras especies*. Por lo tanto, no sería correcto afirmar que dicho término es impreciso.

En segundo lugar, me permito indicar que las reivindicaciones 5 y 13 que contienen los términos “*que se regula a la baja*”, y “*que se regula a la alza*” fueron eliminados del capítulo reivindicatorio modificado.

Teniendo en cuenta lo mencionado, amablemente solicito a ese Despacho que se reconsidere dicha objeción.

Para finalizar esta sección, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por la Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NOVEDAD.**

Ahora bien, frente a la novedad de la presente solicitud la Examinadora considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 9 a 12 y 15 a 16 carece de novedad teniendo en cuenta las enseñanzas del documento **(D1)**: “Plasma miRNAs as potential biomarkers of chronic degenerative valvular disease in Dachshunds”.

En ese sentido, la Examinadora señala que el documento citado divulga un método para el diagnóstico, pronóstico, progresión de la enfermedad en caninos con endocardiosis que comprende los siguientes pasos:

- Recolección de muestras de sangre de caninos y aislamiento del miRNA.
- Análisis de los datos de la qPCR, específicamente el número de veces de cambio en 9 miRNA reportados previamente como involucrados en patología cardiovascular.
- Comparación de la expresión de cada miRNA en el plasma de perros con ACVIM Etapa C, ACVIM Etapa B y grupo de control no afectado ACVIM en la etapa A.
- Obtención de posibles marcadores de diagnóstico que disminuyan su expresión con respecto a su expresión en perros no afectados.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora afirma que las características esenciales del método de la reivindicación 9 y sus dependientes ya habían sido divulgadas.

Frente a dicha objeción amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 9 (nueva reivindicación 7), en la cual se han adicionado los siguientes miRNAs para llevar a cabo el análisis de expresión génica y el posterior diagnóstico de la enfermedad:

- ✓ -miR-302d
- ✓ -miR-380
- ✓ -miR-874
- ✓ -miR-582
- ✓ -miR-490
- ✓ -miR-329b
- ✓ -miR-487b y combinaciones de los mismos.

Teniendo en cuenta esta modificación, me permito afirmar que dichos miRNAs no son empleados, ni sugeridos, ni divulgados por el documento D1, por lo tanto, me permito afirmar que la reivindicación 9 (nueva reivindicación 7) y sus dependientes son novedosas frente al documento citado. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Examinadora considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1-5, 7 y 8 carece de nivel inventivo teniendo en cuenta las enseñanzas del documento **(D1)**.

En conexión con lo anterior, la Examinadora asegura que el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga un método para el diagnóstico, pronóstico, progresión de la enfermedad en caninos con endocardiosis.

En ese orden de ideas, la Examinadora afirma que la diferencia entre la materia divulgada en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1, consiste en que en el paso d) de la invención, en donde se menciona que el diagnóstico de la enfermedad vascular se establece cuando hay una cantidad de miARN presente mayor que la de un miARN de un animal control. Asimismo, la Examinadora asegura que no hay evidencia de que la diferencia mencionada proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el método divulgado en D1.

Por otro lado, la Examinadora afirma que el documento D1 enseña como los marcadores miR-21, miR-133b, miR-126, miR423 y miR-125, miR-208 y miR-208 previamente reportados presentan un incremento en la expresión de entre 1 a 1,5 veces

en perros con ACVIM en estadio B de falla cardiaca en comparación con perros control no afectados.

En consecuencia, la Examinadora asegura que la persona normalmente versada en la materia, con el fin de modificar el método de diagnóstico conocido en D1 para obtener un método de diagnóstico alternativo, evaluaría los marcadores divulgados en D1, cuya expresión se ve incrementada en perros con ACVIM en estadio B con respecto a los perros saludables, para el diagnóstico de la enfermedad valvular, llegando así a la invención definida en la reivindicación 1.

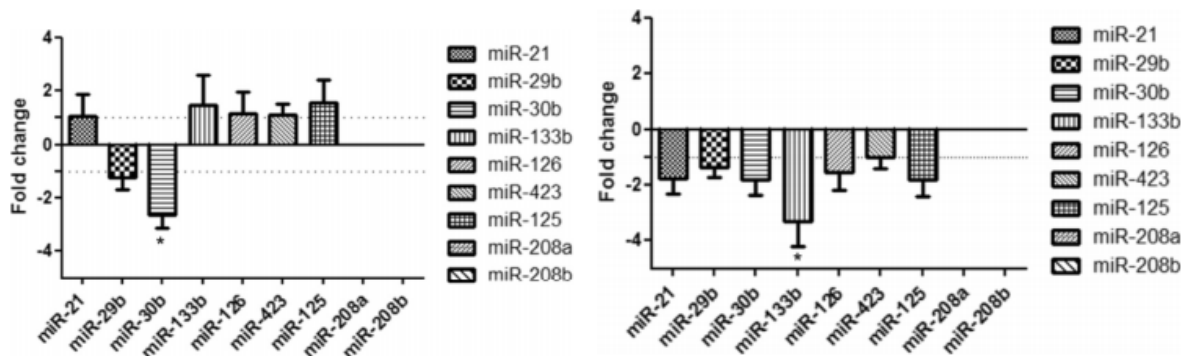
De esta forma, la examinadora establece que la reivindicación 1 y sus dependientes 2-5, 7 y 8 carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo mencionado por la Examinadora, me permito afirmar que las enseñanzas del documento D1, de ninguna manera anticipan o sugieren el método reivindicado con todas y cada una de sus características técnicas esenciales como se define en el capítulo reivindicatorio modificado.

En ese orden de ideas, respetuosamente me permito llamar la atención de la examinadora al hecho de que, si bien el documento D1 identifica a miR-30b como un posible biomarcador para la insuficiencia cardíaca en estadio B y miR-133b como un posible biomarcador para la enfermedad en estadio C en las figuras 1 y 2 respectivamente, dicho documento presenta diferentes inconsistencias, las cuales se expondrán a continuación.

En primer lugar, en las figuras mencionadas se observa un único “*” bajo los biomarcadores mencionados corresponde a: “*statistically significant difference vs healthy dogs with $0.05 > p > 0.01$* ”. En ese orden de ideas, D1 no utiliza un modelo estadístico adecuado, pues los datos se encuentran en el límite de una posible “significancia”, y no se considera el hecho de que el modelo estadístico incluye supuestos inapropiados que pueden dar valores p inapropiadamente bajos. Adicionalmente, también me permito indicar que si bien el valor de significancia α puede escogerse de forma arbitraria, una persona versada en la materia reconoce que, cuando el valor de n es bajo ($n=24$ para D1), el empleo de un $\alpha=0.01$ en lugar de 0.05 es más apropiado para la obtención de resultados confiables y robustos. Así pues, es poco probable que los efectos descritos en D1 sean realmente estadísticamente significativos.

Siguiendo esta línea de argumentación, es evidente que una persona experta notaría de forma inmediata la inconsistencia de los datos del documento citado, pues cinco de los siete miRNAs efectivos cambian su expresión de positivo a negativo durante la progresión de la enfermedad (*Ver figuras de D1 a continuación*), cuando se esperaría un cambio de expresión consistente y posiblemente creciente.



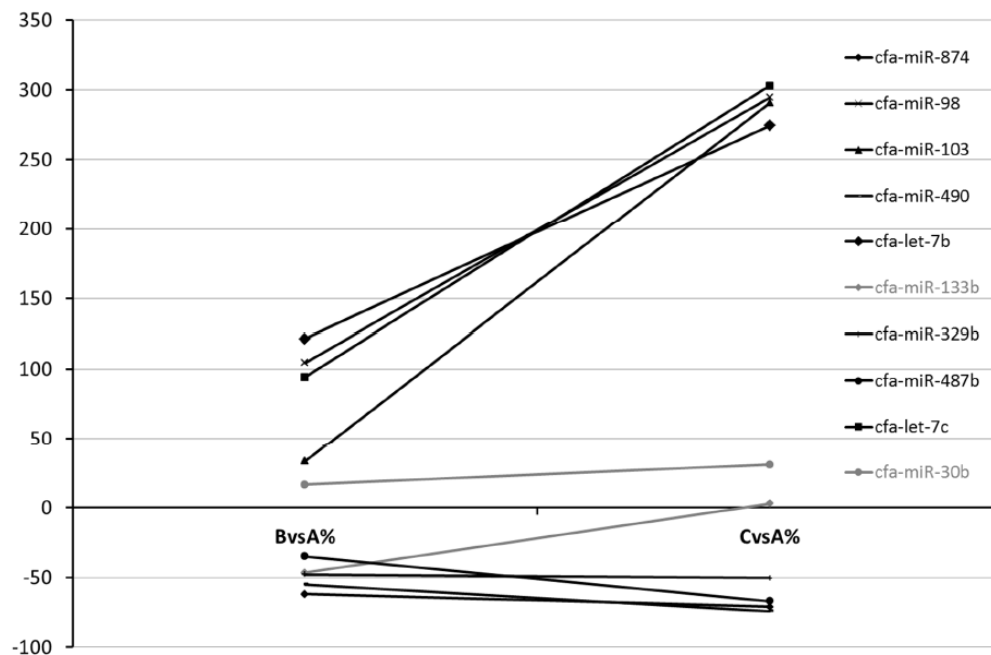
Expresión de los miARNs con ACVIM etapa B ACVIM etapa C

Expresión de los miARNs con

Así pues, es evidente que debe haber un punto en la enfermedad (entre las etapas B y C), en la cual la expresión génica necesariamente pasaría por cero, de modo que en ese punto la **enfermedad no podría ser diagnosticada**. En consecuencia, estos **miRNAs no podrían usarse como biomarcadores confiables para el diagnóstico de enfermedad valvular crónica**.

Así pues, teniendo en cuenta lo anterior, la persona normalmente versada en la materia, a partir de estos resultados, **no emplearía dichos miRNAs para un diagnóstico confiable** de la enfermedad.

Por otra parte, me permito afirmar que los miRNA divulgados en la presente invención muestran una **señal distintiva** entre los grupos A y C (CvsA%, Grupo A: En riesgo, pero no afectado, Grupo C: Signos clínicos de HF moderada) superior a los miRNAs del estado del arte. Cada uno de los miRNAs reivindicados muestra una **regulación constante positiva o negativa** en la enfermedad durante una etapa temprana y tardía, y la mayoría muestra un **gran aumento en la magnitud de la señal durante la progresión de la enfermedad**; por el contrario, los miRNAs del estado del arte (**D1**) muestran un **efecto inconsistente** (cfa-miR-133b) o un efecto **consistentemente insignificante** (cfa-miR-30b). Lo anterior, se puede evidenciar en la siguiente figura, en donde los miRNAs de la solicitud corresponden al color negro y los miRNAs de la técnica anterior al color gris:



De esta manera, se evidencia que los miRNA del método de diagnóstico reivindicado representan un **grupo definido de biomarcadores con potencial diagnóstico altamente mejorado**.

Para finalizar, me permito afirmar que el solicitante ha descubierto que los miRNA reivindicados tienen aplicación confiable en el diagnóstico de la enfermedad valvular crónica en un animal. Este descubrimiento no podría haber sido predicho por la técnica anterior, pues como se mencionó anteriormente, D1 no sugiere que los miRNA reivindicados puedan ser biomarcadores relevantes. De hecho, incluso considerando que los miRNA "descritos en la literatura como implicados en patología cardiovascular", D1 no divulga **un solo biomarcador consistente**.

Así pues, a partir de las enseñanzas de dicho documento no puede considerarse obvia la presente invención, pues la identificación de biomarcadores de miARN novedosos y robustos para el diagnóstico de la enfermedad valvular crónica en la aplicación actual no podría haber sido intuitiva o sugerida de la técnica anterior. En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo sobre las enseñanzas del documento del arte previo citado por la Examinadora

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un método de diagnóstico in vitro de la enfermedad crónica vascular, el cual está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible la novedad y el nivel inventivo de la materia reclamada, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **11365**.

11. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **10 y 11** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **12 reivindicaciones**.

12. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud en referencia se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

13. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com