

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

Señor
DYAX CORP.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO IN VITRO PARA DETERMINAR ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR MEDIO DE BIOMARCADORES DE ARN”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/051772

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de septiembre de 2017.

PRIORIDAD: US 62/395,811 16 de septiembre de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 26 de septiembre de 2019, bajo el número NC2019/0010536, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 del radicado N° NC2019/0010536 del 26 de septiembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar biomarcadores para el Angioedema Hereditario (HAE) y la necesidad de desarrollar métodos de diagnóstico y pronóstico confiables para identificar a sujetos que tengan ciertos tipos de HAE o que estén en riesgo de padecer un ataque agudo por el HAE.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos para analizar una muestra que comprende (i) proporcionar una muestra biológica obtenida de un sujeto, tal como un sujeto humano, que tenga, se sospeche de tener, o que esté en riesgo de una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto; y (ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de ARN, que comprende al menos un biomarcador de ARN seleccionado de la Tabla 1, en donde si el conjunto de biomarcadores consiste en un biomarcador de ARN, el biomarcador de ARN no es hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p, o hsa-miR-20a-5p.

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 8 a 11 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se refiere a un método que se caracteriza mediante las expresiones: *“caracterizado porque el sujeto es un paciente humano quien esté en un*



Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

tratamiento para la enfermedad, y en donde el método comprende además evaluar la eficacia del tratamiento con base en el nivel del conjunto de biomarcadores de ARN (...) o "(i) identificar un tratamiento adecuado para el sujeto con base en el nivel de conjunto de biomarcadores de ARN; y/o (ii) identificar al sujeto como un candidato para un tratamiento de la enfermedad (...)" que son relativas al tratamiento de una enfermedad en un sujeto humano y, por lo tanto, corresponden a métodos de tratamiento que se consideran materia exceptuada de patentabilidad.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el NC2019/0010536 del 26 de septiembre de 2019 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: "MÉTODO *IN VITRO* PARA DETERMINAR ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR MEDIO DE BIOMARCADORES DE ARN".

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ya que reclama un método cuyo preámbulo no refiere ningún propósito y, cuyo paso (ii) es general y no refiere algún parámetro de referencia para el análisis del "nivel" de los biomarcadores, además incluye la expresión "*al menos*" que es imprecisa e impide establecer el número de biomarcadores requeridos en la medición. Se sugiere al solicitante incluir el propósito del método en el preámbulo de la reivindicación y señalar el nivel de medición requerido para dichos biomarcadores estableciendo parámetros claros que relacionen el propósito del método con dicho nivel en los biomarcadores, lo anterior, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo; así mismo, se sugiere sustituir el término "*al menos*" por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 1 no es clara ya que su paso (ii) se refiere a: "*medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de ARN, que comprende al menos un biomarcador de ARN único seleccionado del grupo que consiste (...)*" e incluye doce opciones de moléculas; sin embargo, posteriormente incluye la condición de que: "*(...) si el conjunto de biomarcadores de ARN consiste de un biomarcador de ARN único, el biomarcador no es hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p, y hsa-miR-20a-5p.*" la cual es contradictoria con lo requerido inicialmente toda vez que, previamente se menciona que el biomarcador a determinar puede ser un único ARN y dentro de las opciones de únicos ARN se incluyen las moléculas: hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p, y hsa-miR-20a-5p. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de los pasos del método reclamado para que sea claro si el paso de medición está relacionado con único marcador o con la medición de todos los marcadores simultáneamente.
- La reivindicación 1 no es concisa porque es redundante y refiere el biomarcador "*Hsa-miR-485-5p*" dos veces dentro de la misma lista. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de la reivindicación eliminando las opciones de biomarcadores que se encuentren repetidas dentro del listado.

Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción ya que, se refiere a un método que requiere el análisis de una muestra biológica de un paciente que sea sospechoso de *“tener una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto”* y contempla medir el nivel de doce biomarcadores de ARN o combinaciones indeterminadas de los mismos, sin embargo, la solicitud no ha explorado métodos que comprendan el análisis de muestras de pacientes sospechosos para cualquier enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto, como tampoco, ha explorado todas las posibles combinaciones de biomarcadores incluidas en la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los biomarcadores y combinaciones de estos que hayan sido exploradas en la solicitud, así como señalar que, la condición a determinar es angioedema hereditario y no cualquiera de las posibles enfermedades del sistema de activación por contacto.
- Las reivindicaciones 4, 5 y 13 no son claras ya que incluyen los términos *“opcionalmente”* o *“y/o”* que impiden establecer el alcance de la modalidad del método reivindicado. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a elementos opcionales que impidan establecer de manera exacta el alcance del método reclamado.
- La reivindicación 4 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, se refiere a los posibles biomarcadores empleados en el paso de medición señalando que pueden comprender un ARN mensajero MT-CO3, MT-ND3 o un microARN dentro de los cuales se incluyen 22 opciones, es decir que, contempla 24 opciones de moléculas y tiene un alcance mayor que el de la reivindicación independiente que únicamente contempla doce moléculas, por lo tanto no corresponde a una modalidad o una reivindicación dependiente; además, la solicitud no ha analizado todos los biomarcadores incluidos en la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los biomarcadores empleados en el paso de medición para que, la reivindicación señalada, corresponda a una modalidad del método como se define en la reivindicación independiente o, indicar si estas moléculas son determinadas adicionalmente a las ya incluidas en la reivindicación 1.
- Las reivindicaciones 12 y 13 no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a un kit de partes que comprende dos agentes de unión, sin embargo, la solicitud no ha explorado ningún kit de partes que comprenda: *“agentes de unión”* que no son caracterizados estructuralmente, para los cuales ni siquiera puede establecerse a qué tipo de molécula corresponden. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones relativas a objetos que no han sido explorados en la solicitud.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no es clara ya que no hay una correspondencia entre lo divulgado en el ejemplo 1 y el análisis de expresión presentado en la Figura 2, porque se menciona que, el marcador hsa-miR-355-3p estuvo elevado en muestras provenientes de pacientes con HAE (Pág. 40, líneas 8 y 9), pero dicha Figura 2 no hace referencia a este marcador y en su lugar señala al marcador hsa-miR-335-3p. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.



Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que reclama un método para analizar una muestra biológica que comprende medir el nivel de un conjunto de biomarcadores, dicho conjunto comprende al menos un biomarcador de ARN único seleccionado de doce nombres de moléculas; sin embargo, la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para un método *in vitro* para identificar moléculas de ARN presentes diferencialmente en muestras provenientes de pacientes con HAE en comparación con individuos sanos que comprende: detectar en una muestra biológica de un sujeto los niveles de uno de los ARN's: MT-ND3, MT-CO3, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-1307-3p, hsa-miR-355-3p, hsa-miR-485-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-19a-3p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-17-5p y hsa-miR-885-5p, en donde si el conjunto de biomarcadores de ARN consiste de un biomarcador de ARN único, el biomarcador no es hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p o hsa-miR-20a-5p, comparar la abundancia de cada uno de los ARN detectados entre los individuos sanos y los pacientes que tienen HAE y emplear cualquier biomarcador de los señalados previamente que esté expresado diferencialmente, solo o en conjunto, para identificar un paciente en riesgo tener una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto como HAE (Págs. 39 y 40, Ej. 1).

Así mismo, se reclaman kits para el análisis *in vitro* de una muestra de un sujeto que tenga, se sospeche de tener, o esté en riesgo de tener una enfermedad asociada con el sistema por contacto que comprenden dos agentes de unión; sin embargo, la solicitud no menciona el desarrollo de agentes de unión o sus estructuras por lo que, no se evidencia el desarrollo de los kits reivindicados.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de septiembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	López-Lera, A., <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	“Disease-modifying factors in hereditary angioedema: an RNA expression-based screening”	20 de mayo de 2013
D2	WO2016139092	“Signature of health”	09 de septiembre de 2016

El documento D1¹ divulga un análisis de la expresión del RNA proveniente de un genoma completo de células de la sangre periféricas (PBMCs) de tres familias de muestras de Angioedema Hereditario (HAE) tipo-I que portaban una mutación R472X en el gen inhibidor C-1 y mostraban una amplia variabilidad en términos de la expresión de la enfermedad, y el hallazgo de diferentes marcadores transcriptómicos en dos de las familias estudiadas (Pág. 1, Resumen).

¹López-Lera, A., Cabo, F.S., Garrido, S., Dopazo, A., & López-Trascasa, M. (2013). Disease-modifying factors in hereditary angioedema: an RNA expression-based screening. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 77 – 77. Recuperado desde: <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-8-77>

Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

El documento D2² divulga un método para el diagnóstico del estado de cambio de salud en un sujeto, basado en la determinación de perfiles de expresión de miARNs (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método *in vitro* para analizar una muestra, caracterizado porque comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0010536 del 26 de septiembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> para analizar una muestra que comprende:	Método para correlacionar la expresión clínica de HAE y el perfil de expresión de ARN de células mononucleares periféricas de la sangre (PMBCs) que comprende: (Pág. 2, Col. Izq., líneas 25-31)	Método para el diagnóstico del estado de salud en un sujeto que comprende: (Pág. 11, líneas 19-24)
(i) proporcionar una muestra biológica de un sujeto que tenga, se sospeche de tener, o esté en riesgo de tener una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto; y	Obtener una muestra de PBMCs de pacientes HAE (Pág. 2, Col Izq. líneas 42-52) y	Determinar el perfil de expresión de un primer conjunto de uno o más miARNs predeterminados, regulados por enfermedades, en una muestra de sangre de un sujeto en donde los miARNs comprenden hsa-mir423 (SEQ ID NO: 1) y el hsa-miR-20a (SEQ ID NO: 10) (Pág. 11, líneas 19-24 y Págs. 39-41, Figs. 1-3).
(ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de ARN, que comprende al menos un biomarcador único seleccionado de: MT-CO3, MT-ND3, Hsa-miR-423-3p, Hsa-miR-1307- 3p, Hsa-miR-485-5p, Hsa-miR-16-5p, Hsa-miR-19a-3p, Hsa-miR-20a-5p, Hsa-miR-17-5p, Hsa-miR-885-5p, y Hsa-miR-335-3p; en donde si el conjunto de biomarcadores de ARN consiste de un biomarcador de ARN único, el biomarcador no es hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p, y hsa-miR-20a-5p.	Analizar el ARN de pacientes y controles sometiendo a transcripción reversa y a un proceso de microarreglos (Págs. 2-4, Col. Der, líneas 37-48 y Col. Izq. 1-10) en donde la expresión génica fue considerada significativamente incrementada cuando el nivel de cambio (FC) estaba por encima de 2 (Pág. 4, Col. Izq., líneas 30-45)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un método para correlacionar la expresión clínica de angioedema hereditario (HAE) y el perfil de expresión de ARN de células mononucleares periféricas de la sangre (PMBCs) (Pág. 2, Col. Izq., líneas 25-31) que comprende: obtener una muestra de PBMCs de pacientes HAE (Pág. 2, Col Izq. líneas 42-52) y analizar el ARN de pacientes y controles sometiendo a transcripción reversa y a un proceso de microarreglos (Págs. 2-4, Col. Der, líneas 37-48 y Col. Izq. 1-10) en donde, la expresión génica fue considerada significativamente incrementada cuando el nivel de cambio (FC) estaba por encima de 2 (Pág. 4, Col. Izq., líneas 30-45).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en el documento D1 consiste en el conjunto específico de biomarcadores de ARN empleados que comprende al menos un biomarcador único seleccionado del grupo que consiste en: Citocromo C oxidasa III codificada mitocondrialmente (MT-CO3), Subunidad 3 con Núcleo de NADH-Ubiquinona Oxidorreductasa Codificada mitocondrialmente (MT-ND3), Hsa-miR-423-3p, Hsa-miR-1307-3p, Hsa-miR-485-5p, Hsa-miR-16-5p, Hsa-miR-19a-3p, Hsa-

²<https://patents.google.com/patent/WO2016139092A1/en?q=WO+2016139092>

Oficio N° **11398** de **11 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

miR-20a-5p, Hsa-miR-17-5p, Hsa-miR-885-5p y Hsa-miR-335-3p, en donde si el conjunto de biomarcadores de ARN consiste de un biomarcador de ARN único, el biomarcador no es hsa-miR-16-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-19a-3p, y hsa-miR-20a-5p.

No se evidencia un efecto asociado al emplear uno o varios de los biomarcadores específicos señalados en la reivindicación 1, en razón a que: (i) la reivindicación no incluye el propósito del método reivindicado, (ii) no señala de manera precisa la cantidad de biomarcadores empleados en el análisis, (iii) no menciona que nivel de cada biomarcador se relaciona con el diagnóstico del angioedema hereditario. Además, de acuerdo con las pruebas técnicas los biomarcadores: hsa-miR-1307-3p, hsa-miR-335-3p, y hsa-miR-485-5p, están incrementados en su expresión en pacientes con HAE pero, al mismo tiempo, se reportan como disminuidos en pacientes con HAE durante un ataque en comparación con un estado basal, por lo que no podrían ser biomarcadores conclusivos para el diagnóstico de dichas enfermedades (Pág. 40, líneas 5 -15 y Fig. 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, un método para el diagnóstico del estado de salud en un sujeto que comprende un paso de: determinar el perfil de expresión de un primer conjunto de uno o más miARNs predeterminados regulados por enfermedades, en una muestra de sangre de un sujeto en donde, los miARNs comprenden: hsa-miR-423 (SEQ ID NO: 1) y el hsa-miR-20a (SEQ ID NO: 10) (Pág. 11, líneas 19-24 y Págs. 39-41, Figs. 1-3), ya había sido divulgado en el documento D2 que señala que, el método comprende además, los pasos de: (b) determinar el perfil de expresión de un segundo conjunto de uno o más miARNs predeterminados preservados en una enfermedad, en dicha muestra de sangre de dicho sujeto, en donde los miARNs comprenden un segundo conjunto seleccionado de la lista de miARNs de las Figuras 2 o 4, (c) normalizar el perfil de expresión de dicho primer conjunto de miARNs a dicho segundo conjunto predeterminado de miARNs, (d) comparar el perfil de normalización con unos valores de referencia y (e) diagnosticar el cambio en el estado de salud del sujeto cuando se evidencie una alteración con respecto al estado de referencia (Pág. 11, líneas 25-33) en donde el paso de determinación del perfil de expresión puede emplear, cualquier mecanismo para determinar el perfil de miARNs de cualquiera de las variadas técnicas conocidas, como por ejemplo: hibridación de ácidos nucleicos, amplificación de ácidos nucleicos, secuenciamiento, espectrometría de masas, citometría de flujo o combinaciones de las anteriores técnicas (Pág. 12, líneas 25-29).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un biomarcador de ARN del método descrito en el documento D2, en un método para correlacionar la expresión clínica de HAE como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona kits para el diagnóstico del estado de salud de un sujeto que comprenden: los medios para determinar el perfil de expresión con al menos un miARN seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 a 26 y, al menos un miARN seleccionado del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 27-59, en una muestra de sangre de un sujeto y, al menos una referencia (Pág. 23, líneas 25-35).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7, 12 y 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.



Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	López-Lera, A., <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	1 a 7, 12 y 13	Nivel Inventivo
D2	WO2016139092	1 a 7, 12 y 13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002608		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/051772		15 de septiembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16/09/2016				X					
Solicitante									
DYAX CORP.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	8 a 11	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 7, 12 y 13					
Palabras clave utilizadas				biomarker*, RNA*, microRNA, miRN, diagnostic*, ND3, CO3, Hsa-miR-423-3p, Hsa-miR-1307-3p, Hsa-miR-485-5p, Hsa-miR-16-5p, Hsa-miR-19a-3p, Hsa-miR-20a-5p, Hsa-miR-17-5p, Hsa-miR-885-5p, Hsa-miR-335-3p, Hsa-miR-485-5p					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	G01N 33/50, C12Q 1/68				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI			-	-			A		
ISA EPO	WO2014036429	06/03/2014	-	-			A		
	WO2016109774	07/07/2016	-	-					
	WO2015031679	05/03/2015	-	-					
	López-Lera A.	20/05/2013	1 a 7, 12 y 13	(Pág. 2, Col. Izq., líneas 25-31) (Pág. 2, Col Izq. líneas 42-52) (Págs. 2-4, Col. Der, líneas 37-48 y Col. Izq. 1-10) (Pág. 4, Col. Izq., líneas 30-45).			Y		
STN	US 20130053275	28/02/2013	-	-			A		
	WO 2016139092	09/09/2016	1 a 7, 12 y 13	(Pág. 11, líneas 19-24 y Págs. 39-41, Figs. 1-3), (Pág. 11, líneas 25-33) (Pág. 12, líneas 25-29), (Pág. 23, líneas 25-35).			Y		
	JP 2016144439	12/08/2016	-	-			A		
	WO 2016023077	18/02/2016	-	-					
	WO 2016020625	11/02/2016	-	-					
	WO 2016020626	11/02/2016	-	-					
	WO 2015179909	03/02/2015	-	-					
	WO 2015182781	03/12/2015	-	-					
	CN 104651513	27/05/2015	-	-					
WO 2015066611	07/05/2015	-	-						

Oficio N° 11398 de 11 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002608

	Zhu Y.	2015	-	-			
	WO 2015037656	19/03/2015	-	-			
	US 20130259839	03/10/2013	-	-			
	US 20130102485	25/04/2013	-	-			
	US 20140162888	12/06/2014	-	-			
	Kuśnierz-Cabala, B.	2015	-	-			
	Giavina-Bianchi P.	2018					
PatBase	US2011151430	23/06/2011	-	-			
	US2013337479	19/12/2013	-	-			
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. López-Lera, A., Cabo, F.S., Garrido, S., Dopazo, A., & López-Trascasa, M. (2013). Disease-modifying factors in hereditary angioedema: an RNA expression-based screening. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>, 8, 77 - 77. Giavina-Bianchi, P., Arruda, L. K., Aun, M. V., Campos, R. A., Chong-Neto, H. J., Constantino-Silva, R. N., Fernandes, F. R., Ferraro, M. F., Ferriani, M., França, A. T., Fusaro, G., Garcia, J., Komninakis, S., Maia, L., Mansour, E., Moreno, A. S., Motta, A. A., Pesquero, J. B., Portilho, N., Rosário, N. A., ... Grumach, A. S. (2018). Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis. <i>Clinics (Sao Paulo, Brazil)</i>, 73, e310. https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e310 Kuśnierz-Cabala, B., Nowak, E., Sporek, M., Kowalik, A., Kuźniewski, M., Enguita, F. J., & Stępień, E. (2015). Serum levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis. <i>Pancreatology</i>, 15(4), 344–351. doi: 10.1016/j.pan.2015.05.475 Zhu Y, Tian F, Li H, Zhou Y, Lu J, Ge Q. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus. <i>Int J Gynaecol Obstet</i>. 2015;130(1):49-53. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.01.010							
		(2) Categorías de documentos citados					
		“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre, por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
		Fecha del reporte de búsqueda: 08/09/2020					
		Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					