

P-16847

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002607**Solicitud de patente a nombre de **DYAX CORP.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad DYAX CORP., domiciliada en Lexington, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **12296** notificado mediante notificación electrónica el 30 de septiembre de 2020, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 21 de diciembre de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio están dirigidas a un método *in vitro* para analizar el nivel de un conjunto de biomarcadores asociados con angioedema hereditario (HAE). Dicho método se encuentra caracterizado en términos de una series etapas que comprenden: (i) proporcionar una muestra biológica de un sujeto que tenga, o se sospeche que tenga, o que esté en riesgo de HAE; (ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica y (iii) comparar el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica con el nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en una muestra biológica obtenida de un sujeto de control.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, sino que la limiten a un número menor de biomarcadores y hacen claridad en las etapas de dicho método, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones y por concepto de una reivindicación adicional, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

En caso de considerar que es necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad, solicitamos respetuosamente notificarnos al respecto para proceder a realizar el pago correspondiente.

3. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, y teniendo en cuenta la amable sugerencia del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“MÉTODO IN VITRO PARA DETERMINAR ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR MEDIO DE BIOMARCADORES DE METABOLITOS”

4. El objeto de la solicitud no está exceptuado de patentabilidad

En el nuevo capítulo reivindicatorio, la antigua reivindicación 8, que corresponde a la nueva reivindicación 9, ha sido modificada para indicar que la muestra biológica procede de un paciente humano. Se hace notar que las nuevas reivindicaciones definen el origen de la muestra biológica y no están dirigidas al tratamiento de un sujeto humano, sino al método para identificar a un paciente que tiene HAE e identificar la eficacia de un tratamiento. Así mismo, el nuevo pliego no contiene la antigua reivindicación 9 objetada por el examinador por considerar que reclama materia exceptuada de patentabilidad,

En vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, es posible manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no busca protección para métodos de tratamiento terapéutico aplicados a los seres humanos o a animales, de manera que la invención

reivindicada no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/00 y puede ser objeto de patente.

5. Claridad, concisión y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante lo anterior, a continuación se desea presentar algunas aclaraciones en cuanto a las observaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico:

5.1 La nueva reivindicación 1 es clara

El examinador objeta la antigua reivindicación 1 por considerar que carece de claridad y que no incluye el propósito del método en el preámbulo. El examinador además objeta que es necesario incluir un parámetro de referencia para el análisis de los niveles de biomarcadores y que el término "*al menos*" es impreciso e impide establecer el número de biomarcadores a medir.

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con el examinador, solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, la reivindicación 1 ha sido modificada como se muestra en el pliego reivindicatorio adjunto, para reclamar "*un método in vitro para identificar un sujeto en riesgo de tener angioedema hereditario (HAE),*" e incluir el paso (iii), que especifica comparar el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica con el nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en una muestra biológica obtenida de un sujeto de control. Además, la reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar el término "*al menos*" y mencionar que el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende un metabolito seleccionado de la lista allí enunciada o una combinación de los mismos.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, se solicita respetuosamente retirar la objeción.

5.2 La nueva reivindicación 1 se encuentra sustentada en la descripción

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 1 y 2 carecen de sustento en la descripción. En particular, el examinador argumenta que la solicitud no ha explorado

métodos que comprendan el análisis de muestras de pacientes sospechosos con cualquier enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto. Así mismo, en la sección 4.3 del oficio de la providencia, el examinador sostiene que:

"la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para un método in vitro para identificar metabolitos 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 los biomarcadores de las Tablas 4 a 11"

Si bien no concordamos con la objeción del examinador, se hace notar que las nuevas reivindicaciones 1 y 2 indican que la condición a identificar es HAE. Además, la reivindicación 1 ha sido modificada para indicar que el conjunto de biomarcadores de metabolitos a ser medidos se selecciona del grupo allí especificado, o una combinación de los mismos. Las combinaciones de los biomarcadores enumerados para evaluar HAE se han explorado en las Tablas 3-11 de la solicitud.

Por otra parte, no concordamos con la opinión del examinador de que los metabolitos que se encuentran sustentados serían los enunciados en las tablas 4-11, dado que la Tabla 6 proporciona datos relacionados con los niveles de 12,13-DiHOME en sujetos de control y pacientes con HAE tanto en el estado basal como durante el ataque de HAE. Por otra parte, las nuevas reivindicaciones no comprende medir el metabolito 19,20 DiHDPA.

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y las aclaración aquí presentadas, se solicita respetuosamente retirar la objeción.

5.3 Las nuevas reivindicaciones 4, 5 y 14 son claras

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 4, 5 y 14 por considerar que los términos "opcionalmente" o "y/o" impiden establecer el alcance de la modalidad del método reivindicado

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con el examinador, solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las reivindicaciones han sido modificadas eliminando los términos objetados, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

5.4 La reivindicación 4 es clara

El examinador objeta la claridad de la antigua reivindicación 4 por considerar que abarca un alcance mayor que el de la reivindicación independiente.

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con el examinador, la nueva reivindicación 4 indica que el conjunto de biomarcadores comprende serotonina, cualquiera de los metabolitos enumerados asociados con la actividad de amida hidrolasa de ácido graso, el metabolismo del azufre, el metabolismo de los esteroides o cualquiera de los peróxidos lipídicos, ácidos grasos o precursores de cofactores. Por consiguiente, la nueva reivindicación 4 no amplía el alcance de las reivindicaciones, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

5.5 Las nuevas reivindicaciones 13 y 14 se encuentran sustentadas en la descripción

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 13 y 14 carecen de sustento en la descripción porque se refieren a un kit que comprende dos agentes de unión, los cuales considera no se han descrito adecuadamente. El examinador argumenta que los agentes de unión no se caracterizan estructuralmente ni se puede establecer a qué tipo de molécula corresponden.

Al respecto, respetuosamente disentimos de la opinión del examinador dado que la descripción de la presente solicitud describe varios tipos de agentes de unión que pueden usarse en los kits reivindicados (véase, por ejemplo, las secciones tituladas "Utilidades de los biomarcadores de metabolitos" (pgs. 11 a 19) y "Kits y dispositivos de detección para medir conjuntos de biomarcadores de metabolitos" (pgs 26 a 28). Por lo tanto, para el momento de presentación de la solicitud, una persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido reconocer a los agentes de unión que son capaces de unirse específicamente a los biomarcadores de metabolitos enumerados.

Por lo tanto, en vista de estas aclaraciones, se solicita respetuosamente la retirada de este rechazo.

6. Suficiencia de la descripción

El examinador objeta que 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 de metabolitos, en donde dicho conjunto comprende al menos un biomarcador único seleccionado de aproximadamente 52 metabolitos; sin embargo considera que la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para un método *in vitro* para identificar metabolitos 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 los biomarcadores de las Tablas 4 a 11, comparar la abundancia de cada uno de los metabolitos detectados entre los individuos sanos y los pacientes que tienen HAE y emplear cualquier biomarcador de los señalados previamente que esté expresado diferencialmente en una proporción significativa de veces de cambio (FC), solo o en conjunto, para identificar un paciente en riesgo de tener una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto como HAE.

Como se mencionó en el numeral 5.2, no concordamos con dicha apreciación dado que la Tabla 6 proporciona datos relacionados con los niveles de 12,13-DiHOME en sujetos de control y pacientes con HAE tanto en el estado basal como durante el ataque de HAE. Por otra parte, las nuevas reivindicaciones no comprende medir el metabolito 19,20 DiHDPA. El solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales para la protección de los métodos que incluyen los metabolitos excluidos del actual pliego reivindicatorio.

Por otra parte, si bien el solicitante disiente de la opinión del examinador, con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las reivindicaciones independientes 1 y 13 han sido modificadas para indicar que el sujeto tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de contraer HAE. Las reivindicaciones 2 a 12 y 14 también se han modificado para hacer referencia a HAE por coherencia.

Por lo tanto, es posible afirmar que la descripción divulga la invención del actual pliego reivindicatorio de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), cumpliendo así con el requerimiento de acuerdo con el artículo 28 de la Decisión 486/00.

7. Unidad de invención

El examinador afirma que la solicitud carece de unidad de invención e identifica 59 grupos inventivos distintos, en donde cada grupo de biomarcadores supuestamente constituye una invención separada. El particular, el examinador objeta que en el estado de la técnica se conocen métodos *in vitro* para identificar biomarcadores de metabolitos

presentes diferencialmente en muestras de pacientes con HAE e individuos sanos, citando a Farkas (Farkas et al. (2016) Clin Rev Allergy Immunol 51 (2), 140-151).

Respetuosamente disintimos de la opinión del examinador. Los biomarcadores enumerados en las reivindicaciones de la solicitud son biomarcadores de metabolitos, mientras que los biomarcadores sugeridos por Farkas consisten principalmente en proteínas y péptidos (véase la Tabla 2 de Farkas) y no se superponen con los biomarcadores de metabolitos de las presentes reivindicaciones. Farkas no enseña ni sugiere ninguno de los biomarcadores de metabolitos enumerados en las presentes reivindicaciones. A partir de las enseñanzas de Farkas, una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna razón para seleccionar biomarcadores de metabolitos, y mucho menos seleccionar los biomarcadores de metabolitos específicos enumerados en las presentes reivindicaciones.

En consecuencia, consideramos que las reivindicaciones de la actual solicitud se dirigen a un único concepto inventivo, por lo que se solicita respetuosamente retirar la objeción.

8. Novedad y nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto del grupo inventivo 1 de la solicitud.

Al respecto se hace notar que el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a una limitación del pliego reivindicatorio examinado en el Oficio No. 12296, el cual comprende un concepto común inventivo, de acuerdo con las aclaraciones presentadas en el numeral 8, por lo que se solicita respetuosamente pronunciarse sobre la novedad nivel inventivo del mismo.

9. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La materia del nuevo pliego reivindicatorio no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486.

- iii) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, el cual también es claro para una persona normalmente versada en la materia, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud se relaciona con un único concepto común inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 25 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*MÉTODO IN VITRO PARA DETERMINAR angioedema hereditario POR MEDIO DE BIOMARCADORES DE METABOLITOS*" a nombre de DYAX CORP. y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumplierse; o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

10.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye quince (**15**) reivindicaciones.

10.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

10.3 Recibo de pago por concepto de una reivindicación adicional.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para identificar un sujeto en riesgo de tener angioedema hereditario (HAE), caracterizado porque comprende:

(i) proporcionar una muestra biológica de un sujeto que tenga, o se sospeche que tenga, o que esté en riesgo de HAE; y

(ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica, en donde el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende un metabolito seleccionado del grupo que consiste en: Serotonina, Triptófano, Indolelactata, Indolepropionato, Ascorbato de gamma-/beta-tocoferol, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME), N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado, Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucuronido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandrosterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandrosterona, Sulfato de androsterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado, 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado, 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado, 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado, 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado, Androesteroide monosulfatado, Glucorónido de eticolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato, o una combinación de los mismos; y

(iii) comparar el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica con el nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en una muestra biológica obtenida de un sujeto de control.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

(a) el conjunto de biomarcadores consiste de 2-10 metabolitos seleccionados del grupo que consiste en: Serotonina, Triptófano, Indolelactata, Indolepropionato, Ascorbato de gamma-/beta-tocoferol, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME), N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteina, Cisteina, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado, Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucuronido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandrosterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandrosterona, Sulfato de androsterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado, 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado, 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado, 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado, 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado, Androesteroide monosulfatado, Glucorónido de etiocolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato; y/o

(b) la muestra biológica es una muestra de suero o una muestra de plasma.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el HAE es HAE tipo I o HAE tipo II.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende

(1) Serotonina;

(2) un metabolito asociado con la actividad de la amida hidrolasa de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en Amida palmítica, Oleamida,

y Linoleamida;

(3) un peróxido lipídico seleccionado del grupo que consiste en Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), y Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME);

(4) un metabolito asociado con el metabolismo del azufre seleccionado del grupo que consiste en N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cistina, y Ácido cisteinsulfínico;

(5) un metabolito asociado con el metabolismo de los esteroides seleccionado del grupo que consiste en sulfato de Pregnenolona; 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado; Pregnen-diol disulfatado; Pregn esteroides monosulfatado; Prenandiol-3-glucuronido; Cortisol; Corticoesterona; Cortisona; Sulfato de deshidroisoandrosterona (DHEA-S); 3-sulfato de 16a-hidroxi DHEA; Sulfato de epiandrosterona; Sulfato de androsterona; 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado; 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado; 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado; 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado; 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado; Andro esteroides monosulfatado, Glucuronido de eticolanolona y Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona;

(6) un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en Eicosapentaenoato (EPA), Ácido de aguamiel, y Estearidonato; o

(7) un precursor de cofactores seleccionado del grupo que consiste en Nicotinamida y Pantotenato.

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa (ii) implica espectrometría de masas, cromatografía, o un inmunoensayo.

6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

la muestra biológica se somete a una etapa de separación antes de la espectrometría de masas y la etapa de separación comprende cromatografía

de gases, cromatografía líquida o electroforesis capilar.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el sujeto es un paciente humano.

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque además comprende identificar el sujeto como un paciente que tiene HAE si el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos del sujeto se desvía del nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en el sujeto control.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la muestra biológica es de un paciente humano que está en un tratamiento para HAE, en donde el método comprende además evaluar la eficacia del tratamiento con base en el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos medido en la muestra biológica, en donde una desviación del nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos de la muestra biológica del paciente con respecto al del sujeto control será indicativo de la eficacia del tratamiento.

10. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la muestra biológica es de un paciente humano que tiene historial de HAE.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende uno o más metabolitos seleccionados del grupo que consiste en Cortisterona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato.

12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque además comprende identificar a un paciente

humano como en riesgo de ataque por HAE con base en el nivel diferencial del conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica, en donde una desviación del nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos con respecto al nivel del sujeto control es indicativo de riesgo de ataque por HAE.

13. Un kit para el análisis *in vitro* de una muestra de un sujeto que tenga, se sospeche que tenga, o esté en riesgo de angioedema hereditario (HAE), caracterizado porque el kit comprende:

(i) un primer agente de unión específico para un primer biomarcador de metabolitos seleccionado del grupo que consiste en Serotonina, Triptófano, Indolelactata, Indolepropionato, Ascorbato de gamma-/beta-tocoferol, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME), N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado, Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucuronido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandroesterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandroesterona, Sulfato de androesterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado, 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado, 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado, 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado, 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado, Androesteroide monosulfatado, Glucorónido de etiocolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato; y

(ii) un segundo agente de unión específico para un segundo biomarcador de metabolitos seleccionado del mismo grupo que el primer biomarcador de metabolitos en (i);

en donde el primer biomarcador de metabolitos y el segundo biomarcador de metabolitos son diferentes.

14. El kit de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque además comprende un primer agente de detección que se une al primer agente de unión y un segundo agente de detección que se une al segundo agente de unión, en donde el primer agente de unión es un anticuerpo específico para el primer biomarcador de metabolitos, y el segundo agente de unión es un anticuerpo específico para el segundo biomarcador de metabolitos.

15. El kit de conformidad con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque el primer agente de unión y el segundo agente de unión están inmovilizados en un miembro de soporte.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002607

Recibo: 21-14223

Fecha: 15/02/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 501380

CUS: 893964225

Patente PCT

MÉTODO IN VITRO PARA DETERMINAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EL SISTEMA DE ACTIVACIÓN POR CONTACTO POR MEDIO DE BIOMARCADORES DE METABOLITOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 43,500	\$ 43,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 215,000