

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

339
339
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-097189-00004-0000
Fec: 2006-08-03 17:18:54 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cvs: 379 FASINACIONALI
Act 328 CTOINFORMACION Folios: 13

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-RAVGEN, INC.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "METODOS PARA LA
DETECCION DE DESORDENES GENETICOS".-Clase
C12Q 1/68.-Expediente número 04-097.189.-

1. Me refiero a mi memorial de 27 de Diciembre de 2004.
2. Anexo me permito presentar a usted documento completo del Reporte de Examen Preliminar Internacional, expedido el 16 de Agosto de 2005, correspondiente a la solicitud Internacional número PCT/US03/06198, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia.
3. En consecuencia, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

340
340

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 543312000440	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/06198	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28 de Febrero de 2003 (28.02.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 1 de Marzo de 2002 (01.03.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C12Q1/68; C07H21/02, 21/04 y US Cl.: 435/6; 536/23.1, 24.3		
Solicitante DHALLAN, RAVINDER		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u> 1 </u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> — </u> hojas.		
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del reporte - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial - IV ☒ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 1 de Octubre de 2003 (01.10.2003)	Fecha de terminación de este reporte 16 de Agosto de 2005 (16.08.2005)	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Buzón PCT, Attn: IPEA/US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alejandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Ethan Whisenant, Ph.D. Teléfono No. (571) 272-1600	

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/06198

341

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
☒ la descripción:
páginas 1-285 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____
☒ las reivindicaciones:
páginas 286-294 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____
☒ los dibujos:
páginas 1-33 , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____
☐ el listado de secuencia parte de la descripción:
páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
☐ los dibujos, hojas/fig— NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las hojas de remplazo que han sido proporcionadas a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).**

** Cualquier hoja de remplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar gastos adicionales, el solicitante:

- ☐ tiene restringido las reivindicaciones
- ☒ tiene pagado los gastos adicionales
- ☐ tiene pagado los gastos adicionales bajo protesta
- ☐ ni ha restringido, ni ha pagado los gastos adicionales

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requerimiento de unidad no cumplió por las siguientes razones, conforme a la Regla 68.1, decidió no invitar al solicitante para que restrinja o pague gastos adicionales.

3. Esta autoridad consideró que los requerimientos de unidad de invención conforme a las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 son:

- ☐ cumple con
- ☒ no cumple por las siguientes razones

El Grupo I, reivindicación(es) 1-35, se relaciona con un método para detectar una anomalía cromosomal.
El Grupo II, reivindicación(es) 36-65, se relaciona con un método para determinar la secuencia de un punto de interés sobre el ADN fetal.

El Grupo III, reivindicación(es) 66, se relaciona con un kit de un juego de manuales y un set de instrucciones.

Las invenciones mencionadas como Grupos I-III no se relacionan con un concepto inventivo general único bajo la Regla 13.1 PCT porque, bajo la Regla 13.2 PCT, les falta las mismas o características técnicas especiales correspondientes.

Las reivindicaciones 1-35 se relacionan en que ellas requieren cuantificar las cantidades relativas de los alelos a un punto heterocigótico de interés donde la cantidad relativa se expresa como una razón y donde dicha razón indica la presencia o ausencia de una anomalía cromosomal. A la reivindicación(es) 36-66 le falta esta característica técnica especial que distingue a las reivindicaciones 1-35 sobre la técnica anterior. Por lo tanto, a la reivindicación(es) 36-66 le falta unidad con la reivindicación(es) 1-35.

4. En consecuencia, las siguientes partes de la solicitud internacional estuvieron sujetas al examen preliminar al establecer este concepto:

- ☒ en todas las partes
- ☐ las partes que relacionan las reivindicaciones Nos. _____

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. **743**

PCT/US03/06198 **342**

V. Afirmación razonada bajo la Regla 65.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-35, 41-59, 61-66</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>36-40 y 60</u>	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>17-29, 31-33, 43-44, 49-59 y 61-65</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>1-16, 30, 34-42, 45-48, 60 y 66</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-66</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Por favor ver hoja siguiente

344 344

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/06198

Casilla Adicional

(Para ser usada cuando el espacio en algunas de las casillas anteriores no es suficiente)

V. 2. Citaciones y Explicaciones:

1. A la reivindicación(es) 1-8, 30 Y 34-35 le falta un nivel inventivo bajo el Artículo 3(3) PCT por ser obvia sobre Shuber et al. [US 6.214.558 (2001)].

Shuber et. al., enseñan un método para detectar una anomalía cromosomal que comprende todas las limitaciones expresadas en las Reivindicaciones 1-8 y 30, excepto que estos autores no enseñan como expresar la cantidad relativa de alelos en un sitio heterocigótico como una proporción. Estos autores enseñan que cuando hay un número casi igual con dos etiquetas diferentes, es decir una proporción 1 a 1 de alelos, esto indica que hay una heterocigosidad normal en el nucleótido polimórfico. Sin embargo, cuando hay una diferencia estadísticamente significativa entre los números detectados de las dos etiquetas, indica que ha ocurrido una supresión de la región que comprende un nucleótido polimórfico en uno de los alelos. Ver al menos, por ejemplo, la Columna 4, comenzando en la línea 41. Como era bien conocida la expresión de dos medidas correspondientes diferentes como una proporción en el momento de la invención, ver cualquier libro de Estadística, hubiese sido, en ausencia de un resultado inesperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención practicar el método de Shuber et al. donde las cantidades relativas de dos etiquetas diferentes, es decir alelos se expresan como una proporción. Por favor observe que la sustitución de un método/reagente bien conocido con propiedades conocidas hubiese sido a *primera vista* obvio para un segundo método/reagente bien conocido con propiedades bien conocidas hubiese sido a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en el momento de la invención en ausencia de un resultado inesperado. Respecto a la motivación para hacer la sustitución anteriormente mencionada, la motivación para combinar surge de la expectativa de que los elementos de la técnica anterior llevarán a cabo sus funciones esperadas para lograr sus resultados esperados al combinarse para su propósito conocido común.

2. A la reivindicación(es) 9-13 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por ser obvia sobre Shuber et al. [US 6.214.558 (2001)] según fue solicitada contra la Reivindicación 1 y 4 anteriores, y además en vista de Nuovo et al [US 5.538.871 (1996)].

Shuber et. al enseñan un método para detectar anomalía cromosomal que comprende todas las limitaciones expresadas en la Reivindicación 9, excepto que estos autores no enseñan explícitamente la mezcla de la muestra con un inhibidor de lisis celular. Sin embargo, Nuovo et al. enseñan un método donde la muestra con un inhibidor de lisis celular (es decir, formaldehído) en su método del PCR en el sitio. En opinión del examinador, hubiese sido, en ausencia de un resultado inesperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención modificar el método de Shuber et al. donde las reacciones de extensión se llevan a cabo en el sitio. La motivación para combinar surge de la expectativa de que los elementos de la técnica anterior llevarán a cabo sus funciones esperadas para lograr sus resultados esperados al combinarse para su propósito conocido común.

3. A la reivindicación(es) 14-16 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por ser obvia sobre Shuber et al. [US 6.214.558 (2001)] en vista de Nuovo et al. [US 5.538.871 (1996)] según fue solicitada contra las Reivindicaciones 1, 4, 9, Y 12 anteriores, y además en vista de Burckhardt [US 5.501.963 (1996)].

6

345
345

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/06198

Casilla Adicional

(Para ser usada cuando el espacio en algunas de las casillas anteriores no es suficiente)

lisis celular (v.g. Ficoll-Hypaque) anterior a la extracción real de la muestra que contiene ácido nucleico.

9. A la reivindicación(es) 41-42 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por *ir* L11 ser obvia sobre Bianchi [US 5.641.628 (1997)] según fue solicitada contra la Reivindicación 36 y 38 anteriores, y además en vista de Burckhardt [US 5.501.963] (1996)].

Bianchi enseña un método para detectar una anomalía cromosomal que comprende todas las limitaciones expresadas en las Reivindicaciones 41-42, excepto que estos autores no enseñan explícitamente una incorporación donde el templado de ADN se obtiene a partir de plasma o suero sanguíneo de dicha sangre. Sin embargo, como es bien conocido en el momento de la invención, según evidencia Burckhardt, aislar el ADN objetivo a partir del plasma o suero sanguíneo de una muestra de sangre, hubiese sido, en ausencia de un resultado inesperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención modificar el método enseñado por Bianchi donde el templado de ADN (es decir, muestra celular) se obtiene a partir del plasma o suero sanguíneo de una muestra de sangre. La motivación para combinar surge de la expectativa de que los elementos de la técnica anterior llevarán a cabo sus funciones esperadas para lograr sus resultados esperados al combinarse para su propósito conocido común.

10. A la reivindicación(es) 45-46 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por ser obvia sobre Bianchi rUS 5.641.628 (1997)] según fue solicitada contra la reivindicación 36 anterior, y además en vista de Wallace et al. rUS 639.611 (1997)].

Bianchi enseña un método para determinar la secuencia de un sitio de interés sobre ADN fetal que comprende todas las limitaciones de las reivindicaciones 45-46 excepto que estos autores no enseñan explícitamente a detectar un solo polimorfismo nucleótido o una mutación. Sin embargo, como es bien conocido en el momento de la invención, según evidencia Wallace et al., detectar un solo polimorfismo nucleótido y/o una mutación, hubiese sido, en ausencia de un resultado inesperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención modificar el método enseñado por Bianchi donde se detecta un solo polimorfismo nucleótido y/o una mutación. La motivación para combinar surge de la expectativa de que los elementos de la técnica anterior llevarán a cabo sus funciones esperadas para lograr sus resultados esperados al combinarse para su propósito conocido común.

11. A la reivindicación(es) 47-48 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por ser obvia sobre Bianchi [US 5.641.628 (1997)] según fue solicitada contra la reivindicación 36 anterior, y además en vista de Caskey et al. [US 5.582.989 (1996)].

Bianchi enseña un método para determinar la secuencia de un sitio de interés sobre ADN fetal que comprende todas las limitaciones de las reivindicaciones 47-48 excepto que estos autores no enseñan explícitamente a analizar sitios múltiples y/o a analizar sitios múltiples sobre cromosomas múltiples. Sin embargo, como era bien conocido en el momento de la invención, según evidencia Caskey et al., analizar sitios múltiples y/o analizar sitios múltiples sobre cromosomas múltiples, hubiese sido, en ausencia de un resultado esperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención modificar el método enseñado por Bianchi donde el ensayo es multiplicado. La motivación para combinar surge de Caskey et al. quienes enseñan las ventajas de multiplicar, ver al menos, por ejemplo, la Columna 7, comenzando en la línea 21.

12. A la reivindicación(es) 66 le falta un paso inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT por ser obvia sobre Erlich et al. [US 6.197.563 (2001)] en vista de Yamamoto et al. [US 5.326.857 (1994)].

Erlich et al. enseñan un kit que comprende todas las limitaciones de la Reivindicación 66; sin embargo, estos autores no enseñan explícitamente que su kit debe comprender instrucciones. Sin embargo, como era bien conocido en el momento de la invención, según evidencia Yamamoto et al., incluir instrucciones en un kit hubiese sido, en ausencia de un resultado esperado, a *primera vista* obvio para una persona con conocimientos normales en la técnica en el momento de la invención incorporar instrucciones en el kit de Erlich et al. permitiéndole así al usuario del kit una explicación detallada de cómo usar el kit para lograr el resultado deseado.

13. La reivindicación(es) 17-29, 31-33, 43-44, 49-59 Y 61-65 cumple con los criterios expresados en el Artículo 33(2)-(3) PCT porque la técnica anterior no enseña o sugiere razonablemente un método para detectar una anomalía cromosomal que comprende todas las limitaciones expresadas en la Reivindicación 17-29,31-33,43-44,49-59 Y 61- 65.

14. La reivindicación(es) 1-66 cumple con los criterios expresados en el Artículo 33(4) PCT y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

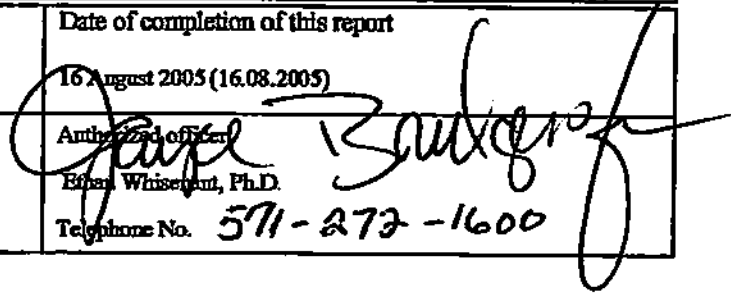
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

346
346

Applicant's or agent's file reference 543312000440	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/06198	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.2003)	Priority date (day/month/year) 01 March 2002 (01.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C12Q 1/68; C07H 21/02, 21/04 and US Cl.: 435/6; 536/23.1, 24.3		
Applicant DHALLAN RAVINDER		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>1</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>—</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☒ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 01 October 2003 (01.10.2003)	Date of completion of this report 16 August 2005 (16.08.2005)	
Name and mailing address of the IPHA/US Mail Stop PCT, Attn: IPHA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  Robert Whisenant, Ph.D. Telephone No. 571-272-1600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/06198

347

347

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-285 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 286-294, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-33, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)). **

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/06198

348
748

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
☒ paid additional fees.
☐ paid additional fees under protest.
☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention is accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
☒ not complied with for the following reasons:

Group I, claim(s) 1-35, drawn to a method for detecting a chromosomal abnormality.

Group II, claim(s) 36-65 drawn to a method for determining the sequence of a locus of interest on fetal DNA.

Group III, claim(s) 66, drawn to a kit comprising a set of primers and a set of instructions.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or a corresponding special technical features.

Claims 1-35 are related in that they require quantitating the relative amounts of the alleles at a heterozygous locus of interest wherein the relative amount is expressed as a ratio and wherein said ratio indicates the presence or absence of a chromosomal abnormality. Claim(s) 36-66 lack this special technical feature which distinguishes Claims 1-35 over the prior art. Therefore, Claim(s) 36-66 lack unity with Claim(s) 1-35.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/06198

V. ~~Required~~ statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-35, 41-59, 61-66</u>	YES
	Claims <u>36-40 and 60</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>17-29, 31-33, 43-44, 49-59 and 61-65</u>	YES
	Claims <u>1-16, 30, 34-42, 45-48, 60 and 66</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-66</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Please See Confirmation Sheet

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

V. 2. Citations and Explanations:

1. Claim(s) 1-8, 30, and 34-35 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Shuber et al. [US 6,214,558 (2001)].

Shuber et al. teach a method for detecting a chromosomal abnormality which comprises all of the limitations set forth in Claims 1-8 and 30, except these authors do not teach expressing the relative amount of alleles at a heterozygous locus as a ratio. These authors do teach that where there is an almost equal number of the two different labels i.e. a 1 to 1 ratio of alleles, this indicates that there is normal heterozygosity at the polymorphic nucleotide. However where there is a statistically-significant difference between the detected numbers of the two labels, indicates that a deletion of the region encompassing the polymorphic nucleotide has occurred in one of the alleles. See at least, for example, Column 4, beginning at about line 41. As the expression of two different corresponding measures as a ratio was well known at the time of the invention, see any Statistic textbook, it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to practice the method of Shuber et al. wherein the relative amounts of the two different labels i.e. alleles is expressed as a ratio. Please note that substitution of one well known method/reagent with known properties for a second well known method/reagent with well known properties would have been *prima facie* obvious to the ordinary artisan at the time of the invention in the absence of an unexpected result. As regards the motivation to make the substitution recited above, the motivation to combine arises from the expectation that the prior art elements will perform their expected functions to achieve their expected results when combined for their common known purpose.

2. Claim(s) 9-13 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Shuber et al. [US 6,214,558 (2001)] as applied against Claim 1 and 4 above, and further in view of Nuovo et al. [US 5,538,871 (1996)].

Shuber et al. teach a method for detecting a chromosomal abnormality which comprises all of the limitations set forth in Claim 9, except these authors do not explicitly teach mixing the sample with a cell lysis inhibitor. However, Nuovo et al. do teach a method wherein the sample with a cell lysis inhibitor (i.e. formaldehyde) in their method of *in situ* PCR. In the examiner's opinion, it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the method of Shuber et al. wherein the extension reactions are performed *in situ*. The motivation to combine arises from the expectation that the prior art elements will perform their expected functions to achieve their expected results when combined for their common known purpose.

3. Claim(s) 14-16 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Shuber et al. [US 6,214,558 (2001)] in view of Nuovo et al. [US 5,538,871 (1996)] as applied against Claims 1, 4, 9 and 12 above, and further by Burckhardt [US 5,501,963 (1996)].

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

cell lysis (i.e. Ficoll - Hypaque) prior to the actual extraction of the nucleic acid containing sample.

9. Claim(s) 41-42 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bianchi [US 5,641,628 (1997)] as applied against Claim 36 and 38 above, and further in view of Burekhardt [US 5,501,963 (1996)].

Bianchi teach a method for detecting a chromosomal abnormality which comprises all of the limitations set forth in Claims 41-42, except these authors do not explicitly teach an embodiment wherein the template DNA is obtained from the plasma or serum from said blood. However, as it was well known at the time of the invention, as evidenced by Burekhardt, to isolate target DNA from the plasma or serum of a blood sample, it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the method taught by Bianchi wherein the template DNA (i.e. cellular sample) is obtained from the plasma or serum of a blood sample. The motivation to combine arises from the expectation that the prior art elements will perform their expected functions to achieve their expected results when combined for their common known purpose.

10. Claim(s) 45-46 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bianchi [US 5,641,628 (1997)] as applied against Claim 36 above, and further in view of Wallace et al. [US 6,39,611(1997)].

Bianchi teach a method of determining the sequence of a locus of interest on fetal DNA comprising all of the limitations recited Claims 45-46 except these authors do not explicitly teach detecting a single nucleotide polymorphism or a mutation. However, as it was well known at the time of the invention, as evidenced by Wallace et al., to detect a single nucleotide polymorphism and/or a mutation, it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the method taught by Bianchi wherein a single nucleotide polymorphism and/or a mutation is detected. The motivation to combine arises from the expectation that the prior art elements will perform their expected functions to achieve their expected results when combined for their common known purpose.

11. Claim(s) 47-48 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Bianchi [US 5,641,628 (1997)] as applied against Claim 36 above, and further in view of in view of Caskey et al. [US 5,582,989 (1996)].

Bianchi teach a method of determining the sequence of a locus of interest on fetal DNA comprising all of the limitations recited in Claims 47-48 except these authors do not explicitly teach analyzing multiple loci and/or analyzing multiple loci on multiple chromosomes. However, as it was well known at the time of the invention, as evidenced by Caskey et al., to analyze multiple loci and/or analyze multiple loci on multiple chromosomes, it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the method taught by Bianchi wherein the assay is multiplexed. The motivation to combine comes from Caskey et al. who teach the advantages of multiplexing, see at least, for example, Column 7, beginning at about line 21.

12. Claim(s) 66 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Erlich et al. [US 6,197,563 (2001)] in view of Yamamoto et al. [US 5,326,857(1994)].

Erlich et al. teach a kit comprising all of the limitations recited in Claim 66 however, these authors do not explicitly teach that their kit should comprise instruction. However, as it was well known at the time of the invention, as evidenced by Yamamoto et al., to include instructions in a kit it would have been, absent an unexpected result, *prima facie* obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to incorporate instructions in the kit of Erlich et al. thereby allowing the user of the kit a detailed explanation of how to use the kit to achieve the desired result.

13. Claim(s) 17-29, 31-33, 43-44, 49-59 and 61-65 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest a method for method for detecting a chromosomal abnormality which comprises all of the limitations set forth in Claim 17-29, 31-33, 43-44, 49-59 and 61-65.

14. Claim(s) 1-66 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.