

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Señor(a)
VISTERRA, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN Y MÉTODOS PARA FABRICARLOS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/068204

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/438,712 23 de diciembre 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 27 de diciembre de 2019, bajo el número NC2019/0014875, 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 17 del radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevos enfoques para la generación de anticuerpos adecuados para tratar, prevenir y diagnosticar trastornos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para hacer una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de un anticuerpo región variable de la cadena ligera (LCVR), y en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas, el método comprende: a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, por ejemplo, una microcámara de producción, que comprende: i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento HC de la HCVR de una célula, por ejemplo, a una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVRS); y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento LC de la LCVR de la célula, por ejemplo, una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVRS), y b) enlace covalente, por ejemplo, ligadura, de una hebra HC a una hebra LC, en donde el sitio de reacción de producción aislado, por ejemplo, una microcámara de producción, no incluye un ácido nucleico que codifica una HCVR o una



Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

LCVR de una célula distinta de la célula (por ejemplo, una célula diferente, por ejemplo, una célula B diferente), haciendo de este modo una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un elemento HC de una HCVR y un elemento LC de una LCVR, en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0006663 el 21 de junio de 2019, tituló la invención como: "POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN Y MÉTODOS PARA FABRICARLOS". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, puesto que no se reclaman polipéptidos de unión, sino métodos para obtenerlos, por lo cual se sugiere el título siguiente: "MÉTODOS PARA OBTENER POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN EMPAREJADOS".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 9 y 11 no son claras ni concisas porque reclaman un método en más de una reivindicación independiente y no lo caracterizan mediante una serie de etapas lógicas ni definen las condiciones técnicas en que se llevan a cabo. Los métodos reclamados no caracterizan las etapas mediante verbos rectores, dificultando entender la invención reclamada. A modo de ejemplo, la etapa b) se refiere a "enlace covalente", lo cual no corresponde a una acción. De igual manera, la etapa "*adquirir un sitio de reacción de producción aislado*" es confusa y no presenta características o condiciones que permitan su comparación con el estado de la técnica. Se le recuerda al solicitante que, por categoría inventiva de proceso, es recomendable presentar solamente una reivindicación independiente, y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes. De igual manera, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas de la materia reclamada.
- Las reivindicaciones 1, 3 a 5, 9, 11, 15 y 17 no son claras porque se refieren a "*un sitio de reacción de producción aislado*", "*sitio de reacción de enlace aislado*" o "*sitio de reacción celular aislado*", que son términos ambiguos e impiden su comparación con el estado de la técnica. Se sugiere indicar a qué corresponden dichos sitios de reacción, teniendo en cuenta lo sustentado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6, 9 a 12, 15 y 17 no son claras porque las expresiones "*elemento de cadena pesada*", "*elemento de cadena ligera*", "*elemento de cadena α* ", "*elemento de cadena β* ", "*elemento de cadena γ* ", "*elemento de cadena δ* " no son comunes en el campo técnico y no definen una región o estructura reconocida de un anticuerpo o un TCR. Se sugiere reemplazar estos términos ambiguos por los nombres correctos de las estructuras, tales como cadena ligera y pesada o región variable de cadena ligera, región variable de cadena β , etc.
- Las reivindicaciones 1, 9, 11, 15 y 17 no son claras porque los términos "*cADN de doble hebra de cadena pesada*", "*cADN de doble hebra de cadena ligera*", "*cADN de*



Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

dobles hebras de cadena α ”, “cADN de doble hebra de cadena β ”, “cADN de doble hebra de cadena γ ” y “cADN de doble hebra de cadena δ ” carecen de sentido y generan confusión. Se le recuerda al solicitante que las cadenas ligera y pesada de un anticuerpo, así como las cadenas α , β , γ y δ de los TCRs son secuencias de aminoácidos y no de nucleótidos, por lo cual un cADN no puede ser una cadena pasada o ligera. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes e indicar que el cADN codifica una cadena ligera o pesada, según corresponda.

- Las reivindicaciones 3 y 5 no son claras ni concisas porque comprenden múltiples características numeradas como a), b) y c), además de características opcionales que impiden determinar el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere emplear una numeración consecutiva sin repetir literales y reclamar las características opcionales en reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 3, 4, 6, 15 y 16 no son claras porque presentan errores de redacción, de traducción y tipográficos como: “*pares de base*”, “*extremo room*”, “*deuna*”, “*and*”. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes, reemplazar la expresión “pares de base” por “pares de bases” y traducir los términos en inglés al castellano.
- Las reivindicaciones 3 y 6 no son claras porque el término “*al menos*” es impreciso e impide distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlo por un valor preciso o rango concreto.
- Las reivindicaciones 4 y 17 no son claras porque se refieren al término “*oligonucleótido de escisión*”, que no es reconocido en el campo técnico. Se sugiere definir los características de dicho oligonucleótido, teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 7 y 13 no son claras porque pretenden definir la genoteca mediante su método de obtención. Se le recuerda al solicitante que un producto se caracteriza por sus componentes. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 15 a 17 no son claras porque son reivindicaciones independientes y presentan características opcionales, lo cual no limita el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere reclamar las características opcionales en reivindicaciones dependientes.

3.3. Dibujos y secuencias (Art. 28 Decisión 486)

Listado de secuencias

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “*Listado de secuencias*” de acuerdo con el estándar ST. 25

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es métodos para obtener secuencias de ácidos nucleicos que codifican proteínas pareadas, empleando sitios de reacción aislados, y se encuentra divulgado en el estado



Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

de la técnica, específicamente en los documentos WO 2015/166272 (Ejemplo 14), WO 2010/022738 (Todo el documento), WO 2013/092716 (Pág. 14), WO 2013/188872 (Ejemplo 2), EP 2 626 433 (Ejemplo 2).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR); un método para fabricar una genoteca que comprende: fabricar la pluralidad de miembros por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5; una genoteca producida por el método de la reivindicación 6 y un método para fabricar un polipéptido de unión que comprende: a) adquirir una genoteca de conformidad con la reivindicación 7; y b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca (Reivindicaciones 1 a 8 completamente).

Grupo inventivo 2: Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena α (elemento AC) de una región variable de cadena α (TCR) receptor de células T y un elemento de cadena β (elemento BC) de una región variable de cadena β TRC (BCVR); un método para fabricar una genoteca que comprende: fabricar la pluralidad de miembros por el método de conformidad con la reivindicación 9; una genoteca, caracterizada porque es fabricada por el método de conformidad con la reivindicación 10 y un método para fabricar un polipéptido de unión que comprende: a) adquirir la genoteca de conformidad con la reivindicación 13; y b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca (Reivindicaciones 9 y 10 completamente, reivindicaciones 13 y 14 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena γ (elemento GC) de una región variable de cadena γ TCR (GCVR) y un elemento de cadena δ (elemento DC) de una región variable de cadena δ TCR (DCVR); un método para fabricar una genoteca que comprende: fabricar la pluralidad de miembros por el método de conformidad con de la reivindicación 11; una genoteca, caracterizada porque es fabricada por el método de conformidad con la reivindicación 12 y un método para fabricar un polipéptido de unión que comprende: a) adquirir la genoteca de conformidad con la reivindicación 13; y b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca (Reivindicaciones 11 y 12 completamente, reivindicaciones 13 y 14 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Un sitio de reacción de producción aislado caracterizado porque comprende: a) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento HC de la HCVR de una célula; y b) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento LC de la LCVR de la célula, c) un cebador que comprende un primer miembro, un segundo miembro, y una modificación de nucleótidos entre el primero y el segundo miembros, en donde la modificación del nucleótido reduce la síntesis de ADN, en donde la HCVR y la LCVR se emparejan, en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una LCVR o una HCVR de una célula diferente a la célula (Reivindicación 15).



Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Grupo inventivo 5: Un oligonucleótido de auto-combinación de sus pares de bases, caracterizado porque comprende un primer miembro, un segundo miembro, y un espaciador ubicado entre el primer y el segundo miembros, en donde el primer miembro es capaz de combinarse en sus pares de bases con el segundo miembro en el mismo oligonucleótido o un oligonucleótido diferente, formando una estructura de horquilla o una estructura de doble hebra que comprende una región dúplex de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, más pares de bases (Reivindicación 16).

Grupo inventivo 6: Un sitio de reacción de enlace aislado, caracterizado porque comprende: a) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento HC de la HCVR de una célula; b) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica un elemento LC de la LCVR de la célula; y c) un oligonucleótido escisión que es capaz de hibridar a una secuencia que comprende la unión de la hebra HC y la hebra LC, para formar una región dúplex en el sitio de unión, en donde la HCVR y la LCVR se emparejan, en donde la hebra HC y la hebra LC están covalentemente unidas, y en donde el sitio de reacción de enlace aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula (Reivindicación 17).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de diciembre 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	WO 2015/166272	“Preparation of libraries of protein variants expressed in eukaryotic cells and use for selecting binding molecules”	5 de noviembre de 2015
D2	WO 2010/022738	“Method for cloning avian-derived antibodies”	4 de marzo de 2010
D3	WO 2013/092716	“Rapid method for cloning and expression of cognate antibody variable region gene segments”	27 de junio de 2013

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

D4	WO 2013/188872	"High throughput sequencing of multiple transcripts of a single cell"	19 de diciembre de 2013
D5	EP 2 626 433	"Method for linking and characterising linked nucleic acids in a composition"	14 de agosto de 2013

El documento D1¹ divulga métodos para producir librerías de células eucariotas que codifican un repertorio de moléculas de unión, donde los métodos comprenden una nucleasa específica de sitio para el clivaje dirigido de DNA celular para mejorar la integración sitio-específica de los genes de la molécula de unión a través de mecanismos de reparación celular endógenos (Abstract).

El documento D2² divulga un procedimiento para enlazar pares de regiones VH y VL que codifican secuencias de una población de células aviares, enriquecidas con marcadores de antígenos de superficie particulares. El proceso de enlace involucra la amplificación molecular multiplex, capaz de unir secuencias de nucleótidos de interés en conexión con la amplificación (PCR multiplex). El método es particularmente ventajoso para la generación de librerías de pares, así como librerías combinatorias de regiones variables de anticuerpos derivados de pollos y otras aves. También se proporcionan métodos para la generación de anticuerpos quiméricos humano/ave y librerías de expresión generadas por tales métodos (Abstract).

El documento D3³ divulga un método que comprende aislar segmentos de ácidos nucleicos que codifican dominios variables de anticuerpos e insertar los segmentos de ácidos nucleicos aislados en plásmidos de expresión eucariotas, sin el aislamiento y análisis de plásmidos clonales intermedios (Abstract).

El documento D4⁴ divulga la secuenciación de alto rendimiento de dos o más genes expresados en una sola célula. El método comprende la secuenciación de alto rendimiento de pares de transcritos co-expresados en células individuales (ej. Secuencias que codifican regiones VH y VL de anticuerpos) para determinar pares de cadenas de polipéptidos que comprenden receptores inmunes (Abstract).

El documento D5⁵ divulga un método para unir al menos dos moléculas de ácido nucleico de un compartimento biológico individual que comprende aislar una fracción de una muestra, donde la fracción comprende el compartimento que comprende al menos dos moléculas de ácido nucleico, diluir la fracción y alicuotar la dilución en múltiples vasos de reacción separados, de tal forma que cada vaso comprende preferiblemente un compartimento, o encapsular dicho compartimento en gotas de emulsión, de tal forma que cada gota comprende preferiblemente un compartimento; unir esas al menos dos moléculas de ácido nucleico, preferiblemente por PCR de extensión solapada. El método puede ser empleado en el análisis de mutaciones presentes en dos segmentos diferentes en una célula individual y en la producción de anticuerpos que tienen regiones VH y VL que estaban presentes en un solo hibridoma inicial (Abstract).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015166272A2/en?q=WO2015166272>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2010022738A1/en?q=WO2010022738>

3 <https://patents.google.com/patent/WO2013092716A1/en?q=WO2013092716>

4 <https://patents.google.com/patent/WO2013188872A1/en?q=WO2013188872>

5 <https://patents.google.com/patent/EP2626433A1/de?q=EP2626433a>

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende	Un método para convertir anticuerpos scFvs a un formato IgG o Fab de manera que se mantenga el emparejamiento de las regiones VH y VL que comprende (Págs. 85 a 88, Ejemplo 14)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento LC de la LCVR de la célula	Generar un “mini círculo” de ADN no replicativo que codifica los dominios VH y VL Llevar a cabo una sola transformación de una bacteria <i>E. coli</i> para generar una población de bacterias donde cada una comprende un plásmido que codifica un anticuerpo único (Pág. 86, líneas 1 a 6, Fig. 21).
b) enlace covalente de la hebra HC a la hebra LC	El ácido nucleico que codifica la región VH está unido covalentemente al ácido nucleico que codifica la región VL (Fig. 21)
en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	Cada bacteria comprende un plásmido que codifica un anticuerpo único (Pág. 86, líneas 1 a 6).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1 que describe un método para convertir anticuerpos scFvs a un formato IgG o Fab de manera que se mantenga el emparejamiento de las regiones VH y VL, donde el método comprende generar un “mini círculo” de ADN no replicativo que codifica los dominios VH y VL y llevar a cabo una sola transformación de una bacteria *E. coli* para generar una población de bacterias donde cada una comprende un plásmido que codifica un anticuerpo único (Págs. 85 a 88, Ejemplo 14, Fig. 21). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 divulga métodos para fabricar genotecas de células eucariotas que contienen moléculas de ADN que codifican anticuerpos (Pág. 125, Reiv. 1) y las genotecas producidas por estos métodos (Pág. 132, Reiv. 66). También se refiere a métodos para proporcionar un repertorio de anticuerpos que comprende el cultivo de la librería y la expresión de los anticuerpos (Pág. 36, Párr. 2). De igual manera, sugiere métodos para retener los anticuerpos con las células que los producen, que incluyen

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

encapsular las células en microgotas (Pág. 36, Párr.4).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende	Un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables que comprende (Pág. 51, Reiv.)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento LC de la LCVR de la célula	Proporcionar una fracción celular de un linfocito derivado de un donante de origen aviar Obtener una población de células individuales al distribuir dichas células individualmente en una pluralidad de recipientes, donde al menos una subpoblación de células expresa genes de inmunoglobulina (Pág. 51, Reiv. 1)
b) enlace covalente de la hebra HC a la hebra LC	Amplificar y enlazar las secuencias que codifican las regiones variables (Pág. 51, Reiv. 1)
en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	Distribuir dichas células individualmente en una pluralidad de recipientes (Pág. 51, Reiv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que describe un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables, donde el método comprende: proporcionar una fracción celular de un linfocito derivado de un donante de origen aviar, obtener una población de células individuales al distribuir dichas células individualmente en una pluralidad de recipientes, donde al menos una subpoblación de células expresa genes de inmunoglobulina, amplificar y enlazar las secuencias que codifican las regiones variables (Pág. 51, Reiv. 1). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 divulga un método para producir una genoteca de secuencias que codifican regiones variables de inmunoglobulinas derivadas de aves, y la

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

genoteca producida por este método (Pág. 6, líneas 33 a 41, Pág. 7, líneas 1 a 9, Pág. 57, Reivs. 54 y 63). Asimismo, divulga una placa multipocillo que comprende una célula derivada de una fracción celular de linfocito, buffers y reactivos para realizar transcripción inversa de mRNA y amplificar las secuencias codificantes de regiones variables de cadena ligera y pesada (Pág. 6, líneas 27 a 31, Pág. 55, Reiv. 38).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende (...)”* (Radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende	Un método para producir un anticuerpo que comprende (Pág. 13, líneas 22 a 34, Pág. 14, líneas 1 a 9)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento LC de la LCVR de la célula	Depositar cada célula B en contenedores individuales Cultivar las células individuales depositadas Determinar la secuencia de aminoácidos de los dominios variables de cadena ligera y pesada mediante PCR de transcripción inversa y secuenciación de nucleótidos Cultivar una célula que comprende el ácido nucleico que codifica las regiones variables de cadena ligera y pesada en casetes de expresión individuales y recuperar el anticuerpo del cultivo celular (Pág. 13, líneas 22 a 34, Pág. 14, líneas 1 a 9)
b) enlace covalente de la hebra HC a la hebra LC	Las regiones VH y VL son cognadas (se han generado como pares y provienen del mismo linfocito B) (Pág. 6, líneas 25 a 29, Pág. 13, líneas 11 a 15)
en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	Cada célula B se deposita en un contenedor individual (Pág. 13, líneas 24 a 28)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que describe un método para producir un anticuerpo que comprende depositar cada célula B en contenedores individuales, cultivar las células individuales depositadas, determinar la secuencia de aminoácidos de los dominios variables de cadena ligera y pesada mediante PCR de transcripción inversa y secuenciación de nucleótidos, cultivar una célula que comprende el ácido nucleico que codifica las regiones variables de cadena ligera y

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

pesada en casetes de expresión individuales y recuperar el anticuerpo del cultivo celular (Pág. 13, líneas 22 a 34, Pág. 14, líneas 1 a 9). El documento señala que las regiones VH y VL están cognadas y provienen del mismo linfocito B (Pág. 6, líneas 25 a 29, Pág. 13, líneas 11 a 15). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende (...)”* (Radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D4
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende	Un método para obtener una pluralidad de secuencias VH y VL emparejadas que comprende (Págs. 17 a 22, Ejemplo 2, Pág. 47, Reivs. 1 y 2)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento LC de la LCVR de la célula	Secuestrar células individuales y un agente de captura de mRNA en compartimientos individuales Lisar las células y colectar los transcritos de mRNA con el agente de captura Aislar el mRNA de los compartimientos usando el agente de captura Realizar una transcripción inversa seguida de una amplificación por PCR del mRNA capturado Secuenciar al menos dos productos de cADN distintos amplificados de una sola célula (Pág. 47, Reiv. 1)
b) enlace covalente de la hebra HC a la hebra LC	Enlazar los cADNs que codifican las regiones VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 48, Reiv. 19)
en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	Secuestrar células individuales y un agente de captura de mRNA en compartimientos individuales (Pág. 47, Reiv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D4 que describe un método para obtener una pluralidad de secuencias VH y VL emparejadas que comprende: secuestrar células individuales y un agente de captura de mRNA en compartimientos individuales, lisar las células y colectar los transcritos de mRNA con el agente de captura, aislar el mRNA de los compartimientos usando el agente de captura, realizar una transcripción inversa seguida de una amplificación por PCR del mRNA capturado, secuenciar al menos dos productos de cADN distintos amplificados de una

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

sola célula y enlazar los cADNs que codifican las regiones VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Págs. 17 a 22, Ejemplo 2, Pág. 47, Reivs. 1 y 2, Pág. 48, Reiv. 19). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D4 menciona que el agente de captura es una cuenta magnética (Pág. 47, Reiv. 4) y que el compartimiento individual es un pozo o una micro vesícula de una emulsión (Pág. 47, Reiv. 9, Pág. 48, Reiv. 12).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende (...)”* (Radicado N° NC2019/0014875 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 5. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D5
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento HC) de una región variable de cadena pesada de anticuerpo (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento LC) de una región variable de cadena ligera de anticuerpo (LCVR), y donde las HCVR y LCVR están emparejadas, el método caracterizado porque comprende	Método para enlazar al menos dos moléculas de ácido nucleico de un único compartimento biológico que comprende (Págs. 14 a 19, Ejemplo 2, Pág. 28, Reiv. 1)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (HC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (LC ds cADN) que comprende un segmento que codifica el elemento LC de la LCVR de la célula	Aislar una fracción de una muestra, donde la fracción comprende el compartimento que comprende al menos dos moléculas de ácido nucleico Diluir dicha fracción en múltiples recipientes de reacción separados, de tal forma que cada recipiente de reacción comprenda preferiblemente un compartimento; o encapsular dicho compartimento en gotas de emulsión, de tal forma que cada gota comprenda preferiblemente un compartimento Enlazar dichas dos moléculas de ácido nucleico (Pág. 28, Reiv. 1) Donde las moléculas de ácido nucleico son secuencias que codifican regiones VH y VL (Pág. 28, Reiv. 10)
b) enlace covalente de la hebra HC a la hebra LC	Enlazar dichas dos moléculas de ácido nucleico (Pág. 28, Reiv. 1)
en donde el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico codificando una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	El compartimento está morfológica o espacialmente aislado por una membrana (Pág. 29, Reiv. 12)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D5 que describe un método para enlazar al menos dos moléculas de ácido nucleico de un único compartimento biológico que comprende: aislar una fracción de una muestra, donde la fracción comprende el compartimento que comprende al menos dos moléculas de ácido nucleico, diluir dicha fracción en múltiples recipientes de reacción separados, de tal forma

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

que cada recipiente de reacción comprenda preferiblemente un compartimento o encapsular dicho compartimento en gotas de emulsión, de tal forma que cada gota comprenda preferiblemente un compartimento, enlazar dichas dos moléculas de ácido nucleico (Págs. 14 a 19, Ejemplo 2, Pág. 28, Reiv. 1), donde las moléculas de ácido nucleico son secuencias que codifican regiones VH y VL (Pág. 28, Reiv. 10). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D5 menciona que el método puede comprender la amplificación y clonación pareada de las secuencias VH y VL (Pág. 9, Párr. [0066]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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	WO 2015/166272	1 a 8	Novedad
D2	WO 2010/022738	1 a 8	Novedad
D3	WO 2013/092716	1 a 8	Novedad
D4	WO 2013/188872	1 a 8	Novedad
D5	EP 2 626 433	1 a 8	Novedad

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006663		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/068204		22 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
23 de diciembre de 2016				X					
Solicitante									
VISTERRA, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		9 a 17	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8
Palabras clave utilizadas	VH and VL, cognate, pair, cloning, library, droplet, dsDNA, emulsion PCR, beads, micro-chamber, individual cell
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/00, C12N 15/10

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	-	-	-	-	-
ISA (EPO)	WO 2015/166272	05/11/2015	1 a 8	Pág. 36, Párr. 2, Pág. 36, Párr.4, Págs. 85 a 88, Ejemplo 14, Pág. 86, líneas 1 a 6, Fig. 21, Pág. 125, Reiv. 1, Pág. 132, Reiv. 66	X
	WO 2013/092716	27/06/2013	1 a 8	Pág. 6, líneas 25 a 29, Pág. 13, líneas 11 a 15, Pág. 13, líneas 22 a 34, Pág. 14, líneas 1 a 9	X
ISA(EPO) STN	WO 2010/022738	04/03/2010	1 a 8	Pág. 6, líneas 27 a 31, Pág. 6, líneas 33 a 41, Pág. 7, líneas 1 a 9, Pág. 51, Reiv. 1, Pág. 55, Reiv. 38, Pág. 57, Reivs. 54 y 63	X
USPTO Patbase	WO 2013/188872	19/12/2013	1 a 8	Págs. 17 a 22, Ejemplo 2, Pág. 47, Reivs. 1, 2, 4 y 9, Pág. 48, Reivs. 12 y 19	X
EPO Patbase STN	EP 2 626 433	14/08/2013	1 a 8	Pág. 9, Párr. [0066], Págs. 14 a 19, Ejemplo 2, Pág. 28, Reiv. 1, Pág. 28, Reiv. 10, Pág. 29, Reiv. 12	X
Patbase	WO 2013/116698	08/08/2013	-	-	A
	US 2008/145364	19/06/2008	-	-	A
	WO 2014/144495	18/09/2014	-	-	A
	WO 2016/176322	03/11/2016	-	-	A
STN	DeKosky, B. J. et al.	02/2013	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

DeKosky, B. J., Ippolito, G. C., Deschner, R. P., Lavinder, J. J., Wine, Y., Rawlings, B. M., Varadarajan, N., Giesecke, C., Dörner, T., Andrews, S. F., Wilson, P. C., Hunicke-Smith, S. P., Willson, C. G., Ellington, A. D., & Georgiou, G. (2013). High-

Oficio N° 9839 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	throughput sequencing of the paired human immunoglobulin heavy and light chain repertoire. <i>Nature biotechnology</i> , 31(2), 166–169. https://doi.org/10.1038/nbt.2492
(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: 27/04/2021	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	