

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

Señor
GENENTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS CONTRA TRIPTASA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/017680.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de febrero de 2018.

PRIORIDAD: US 62/457,722 10 de febrero de 2017.

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 11 de octubre de 2021, bajo el número NC2019/0009787, 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 122 del radicado N° NC2019/0009787 del 11 de octubre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener mejores agentes terapéuticos de tipo antagonistas anti-triptasa.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado que se une a la triptasa humana beta 1, o un fragmento de unión al antígeno de esta, donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR, por sus siglas en inglés): (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYGMV (SEQ ID NO: 7); (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos FISSGSSTVYYADTMKG (SEQ ID NO: 2); (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos RNYDDWYFDV (SEQ ID NO: 8); (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SASSSVTYMY (SEQ ID NO: 4); (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos RTSDLAS (SEQ ID NO: 5); y (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QHYHSYPLT (SEQ ID NO: 6).

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



Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009787 del 11 de octubre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: "ANTICUERPOS CONTRA TRIPTASA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 7, 82 y 92 no son claras porque, incluyen la expresión *"fragmento de unión al antígeno de esta"* que parece relativa a la triptasa, cuando en realidad debe referirse al anticuerpo. Se sugiere remplazarla por la expresión *"fragmento de unión al antígeno de este"*.
- La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un anticuerpo que puede comprender una región variable de cadena ligera y pesada con *"1 a 4 sustituciones, inserciones, o deleciones"* con respecto a las SEQ ID NO: 9 y 10; dicha expresión impide establecer la secuencia exacta de aminoácidos de las variantes contempladas. Además, la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras de anticuerpo que comprendan cualquier tipo de sustitución, inserción o delección por cualquier aminoácido en hasta cuatro posiciones en cada una de las secuencias, dichas modificaciones, podrían tener un impacto negativo en la función de la molécula reclamada. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud, esto se logra caracterizando las variantes por su secuencia completa de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones independientes 10 y 11 no son claras porque, se refieren a un anticuerpo, pero no incluyen su característica funcional, la cual se refiere a su antígeno o epítipo de unión. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe contener todas las características esenciales estructurales y funcionales de la invención.
- Las reivindicaciones 12 a 15 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren al epítipo de unión del anticuerpo previamente reivindicado mediante las expresiones: *"que comprende al menos dos, al menos tres o los cuatro residuos que se seleccionan del grupo que consiste (...)", "que comprende His51 y al menos uno, al menos dos o los tres residuos que se seleccionan del grupo que consiste (...)", "comprende además uno o más residuos de aminoácidos que se seleccionan del grupo que consiste en (...) o "comprende al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once (...) que se seleccionan del grupo que consiste en (...)"* que son imprecisas e impiden establecer la secuencia específica del epítipo; además, no existe evidencia técnica que permita establecer que el anticuerpo pueda unirse únicamente a dos, tres o cuatro aminoácidos. Se sugiere al solicitante señalar de manera precisa los aminoácidos del epítipo a los cuales se une el anticuerpo, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 17 no es clara porque, se refiere a un anticuerpo y señala que *"el epítipo se relaciona con un monómero o tetrámero de triptasa 1 humana"* sin

Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

embargo la expresión “se relaciona” no tienen un significado técnico en el contexto de la reivindicación, puesto que, la descripción refiere que dicho epítipo es el monómero o el tetrámero de la triptasa. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

- La reivindicación 18 no es clara porque, su preámbulo se refiere a “el anticuerpo” pero, su parte caracterizante menciona que, “el epítipo se determina mediante un modelo de cristalografía de rayos X” y, dicha expresión no se considera una característica técnica del anticuerpo, puesto que, se refiere al método mediante el cual se determina o identifica el epítipo, por lo que, en realidad se refiere a un proceso. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones cuya caracterización no corresponda con el producto reivindicado.
- Las reivindicaciones 34 y 35 presentan errores de dependencia porque, son dependientes de las reivindicaciones 33 y 34 respectivamente, pero, los rangos mencionados están por fuera de los rangos mencionados en las reivindicaciones de las que dependen. Se sugiere corregir la dependencia de las reivindicaciones y hacerlas dependientes de la reivindicación 32.
- Las reivindicaciones 63 a 65 no son claras ya que, se refieren a los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de unión a triptasa humana beta 1 mediante la expresión: “comprende una secuencia que es al menos 90% al menos 95% o al menos 99% idéntica a (...)” la cual es imprecisa e impide establecer la estructura de la molécula de ácido nucleico. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias de nucleótidos de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 82 no es clara porque, menciona que: “la oxidación de triptófano en la posición 6 del HVR-H3 (...) no es mayor que 30%”, que corresponde a un parámetro que no define la composición; en su lugar debería referirse el excipiente que se adiciona a la composición y que permite mantener ese nivel de oxidación. Se sugiere al solicitante reemplazar la referencia a parámetros de oxidación por los componentes que permiten llegar a dichos nivel, por ejemplo, a través de la mención de los excipientes evaluados.
- Las reivindicaciones 83 y 84 no son claras porque, su preámbulo se refiere a “una composición” pero, su parte caracterizante menciona que, “la oxidación (...) se determina mediante una prueba de estrés de AAPH” o que “la oxidación (...) se determina a menos de un año a partir de la producción inicial de la composición” y, dichas expresiones no se consideran características técnicas de la composición, puesto que, se refieren al método mediante el cual se detecta dicha oxidación, por lo que en realidad se refieren a un proceso. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones cuya caracterización no corresponda con el producto reivindicado.
- La reivindicación 92 no es clara porque, tiene un error tipográfico al indicar que el N-acetiltryptófano está a una concentración de “0.1 mm” e induce a un error en las unidades de medición. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.
- La reivindicación 105 no es clara y presenta errores de dependencia porque, se refiere en su preámbulo a “El método de cualquiera de las reivindicaciones 95-104”, pero estas reivindicaciones reclaman una composición y no un método. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

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

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, se reclama un anticuerpo que puede comprender una región variable de cadena ligera y pesada con 1 a 4 sustituciones, inserciones, o delecciones con respecto a las SEQ ID NO: 9 y 10; Sin embargo, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas con dichas modificaciones, las cuales podrían resultar incluso no funcionales para la unión al epítipo. Lo anterior porque, únicamente existe evidencia técnica para dos estructuras de anticuerpos de unión a tripsina humana beta 1, en donde, el primer anticuerpo comprende las seis regiones hipervariables SEQ ID NO: 2, 4, 5, 6, 7 y 8 que se encuentran contenidas, específicamente, en una región VH de SEQ ID NO: 9 y una región VL de SEQ ID NO: 10, respectivamente (Págs. 195-282).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de febrero de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

El solicitante argumenta que: “(...) Respecto al lenguaje de homología, nuevamente me permito señalar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se eliminan las reivindicaciones 15, 20, 92 a 94, 125 y 133, por lo que considero superada la objeción al respecto. Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 2 y 7, respetuosamente me permito expresar que en dichas reivindicaciones se ha eliminado la expresión “una secuencia de aminoácidos que posee una identidad de secuencia de al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% con respecto a...”, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el Capítulo Reivindicatorio Modificado es completamente claro y además se encuentra adecuadamente soportado en el Capítulo Descriptivo ya que ninguna reivindicación de la presente invención reclama un lenguaje de homología. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

Adicionalmente, en este punto vale la pena resaltar que en la nueva reivindicaciones 2 se adiciona la expresión “o una secuencia de aminoácidos que comprende 1 a 4 sustituciones, inserciones o delecciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y de la SEQ ID NO:10”, por lo que es claro que dicha reivindicación 2 ya no reclama tan solo un anticuerpo que tiene un dominio VH o un dominio VL, y tampoco reclama el lenguaje de homología como se menciona anteriormente, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Asimismo, en este punto me permito señalar que respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora respecto a las nuevas reivindicaciones 63 a 65 (antiguas reivindicaciones 88 a 90) debido a que en dichas reivindicaciones se reclama que el ácido nucleico o el conjunto incluyen una secuencia que es al menos 90% idéntica a las secuencias de ácido nucleico reclamadas. Por lo tanto, cualquier persona medianamente



Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que dichas reivindicaciones se encuentran dirigidas a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos que están definidos por su secuencia completa de aminoácidos. En este sentido, y en vista de la degeneración conocida del código genético, dicho versado puede determinar fácilmente las secuencias nucleicas que codifican las secuencias de anticuerpos reclamadas y que se encuentran comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones. Así las cosas, considero superada la objeción respecto a las reivindicaciones actuales 63-65 ya que estas son claras. (...)

Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 12 a 15 (antiguas reivindicaciones 26 a 29, respectivamente) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a que las nuevas reivindicaciones 12 a 15 son claras y se encuentran totalmente soportadas en el Capítulo Descriptivo de la presente invención. Particularmente, dichas reivindicaciones reclaman residuos de epítipo del anticuerpo hu31A.v11 que claramente se encuentra descrito en el Capítulo Descriptivo de la invención, el cual proporciona un análisis estructural detallado de la unión de hu31A.v11 a la triptasa beta 1 humana en el Ejemplo 3. El Ejemplo 3 describe los resultados de cristalografía de rayos X que demuestran que hu31A.v11 se une a los residuos de epítipo enumerados en las presentes reivindicaciones 12-15. Además, en este punto vale la pena mencionar que la nueva reivindicación 12 ha sido modificadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado debido a que en esta se elimina la expresión “al menos una”, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el anticuerpo reclamado por dichas reivindicaciones se une a un epítipo de la triptasa beta 1 humana que incluye al menos dos de los residuos citados. En este sentido, las reivindicaciones objetadas son claras y se encuentran adecuadamente soportadas por el Capítulo Descriptivo por lo que considero superada la objeción al respecto. (...)”

Se aclara que, las objeciones por incumplimiento del artículo 30 se mantienen para las reivindicaciones referidas en el argumento del solicitante, lo anterior porque, a pesar de que la reivindicación 2 ya no se refiera a anticuerpos cuyas regiones variables se caracterizan mediante porcentajes de identidad con respecto a secuencias de referencia, se refiere a moléculas con hasta cuatro posibles modificaciones en cada una de sus regiones variables de cadena ligera y pesada sin que, la solicitud haya explorado todas las estructuras contempladas en el alcance de la reivindicación. En este punto vale la pena aclarar que, las regiones variables del anticuerpo comprenden las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) que son esenciales para la unión del anticuerpo a su epítipo y, por lo tanto, cualquier modificación puede resultar en un detrimento funcional para la molécula. En consecuencia, no es posible aceptar una caracterización estructural empleando términos imprecisos y ambiguos, siendo necesario definir las variantes mediante las secuencias exactas de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

En el caso de las reivindicaciones 63 a 65, se mantienen las objeciones por falta de claridad, las cuales no pretenden limitar el concepto inventivo del solicitante sino que, están orientadas al cumplimiento del requisito de autosuficiencia, lo que se traduce en que, las reivindicaciones deben ser completamente claras por sí mismas, es decir que, debe precisarse la estructura completa de las variantes, de manera que, sea evidente para la persona del campo técnico la estructura de las moléculas contempladas en el alcance de la reivindicación.

En lo concerniente a las objeciones por falta de claridad y sustento relativas a las reivindicaciones 12 a 15, esta oficina aclara que, dichas objeciones se mantienen porque, la evidencia técnica suministrada en la solicitud se refiere a un anticuerpo de unión al



Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

epítopo que contiene los residuos His51, Gln67, Val80, Lys81, Asp82, Leu83, Ala84, Ala85, Arg87, Pro103, Val104, Ser105, Arg106, Glu128, Glu129 y Pro130 de la SEQ ID NO: 71, por lo que, no es correcto desde el punto de vista técnico reclamar anticuerpos que se unan a uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos dentro de dicha secuencia. La objeción está sustentada también, en la evidencia técnica disponible que da cuenta que, los epítomos antigénicos lineales, comprenden mínimo seis residuos de aminoácidos y, entre 9 a 22 aminoácidos en el caso de los epítomos conformacionales¹.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28

El solicitante sostiene: “(...) En cuanto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo, y como lo señala la Examinadora, las presentes reivindicaciones se encuentra adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, ya que dichas reivindicaciones de la presente invención se encuentran dirigidas a anticuerpos aislados que se unen a la triptasa beta 1 humana, o fragmentos de la misma que se unen a antígenos, en otras palabras, al anticuerpo anti-triptasa hu31A.v11 descrito en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora reconoce que el Capítulo Descriptivo describe un anticuerpo que se une a la triptasa beta 1 humana que incluye los HVR de SEQ ID NO: 2, 4, 5, 6, 7 y 8. El solicitante señala que estas secuencias corresponden a las secuencias de HVR del anticuerpo hu31A.v11 que es el foco de las presentes reivindicaciones. Por ejemplo, la reivindicación 1 reclama un anticuerpo aislado que se une específicamente a la triptasa beta 1 humana, o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que incluye las secuencias de aminoácidos de las seis regiones hipervariables (HVR) del anticuerpo hu31A.v11. De manera similar, la reivindicación 7 está dirigida a un anticuerpo aislado que se une a la triptasa beta 1 humana, o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que incluye el dominio VH y las secuencias de aminoácidos del dominio VL del anticuerpo hu31A.v11. Las reivindicaciones 10 y 11 están dirigidas a anticuerpos aislados que incluyen las secuencias de cadena pesada y cadena ligera de las formas IgG1 o IgG4 del anticuerpo hu31A.v11, respectivamente. También se reivindican ácidos nucleicos relacionados, vectores, células huésped, métodos de producción de anticuerpos y composiciones farmacéuticas. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.”

Se aclara que no es así porque, se reclama un anticuerpo que puede comprender una región variable de cadena ligera y pesada con 1 a 4 sustituciones, inserciones, o deleciones con respecto a las SEQ ID NO: 9 y 10; Sin embargo, la evidencia técnica no cubre todas las posibles moléculas de anticuerpo que comprendan dichas modificaciones, las cuales podrían resultar incluso no funcionales para la unión al epítopo.

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

1 Berglund, L., Andrade, J., Odeberg, J., & Uhlén, M. (2008). The epitope space of the human proteome. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 17(4), 606–613. <https://doi.org/10.1110/ps.073347208>



Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

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° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0009787		Examen de patentabilidad						
		1°		2°	X	3°	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2018/017680		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 9 de febrero de 2018						
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 10/02/2017				Prioridad X		Presentación		
Solicitante GENENTECH INC.								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 122
Palabras clave utilizadas	TRYPTASE, ANTIBODIES, ANTI-TRIPTASE, TPSB1, TPSAB1.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/40, A61K 39/00

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⁾
ISA EPO	Fukuoka, Y.	01/03/2006	-	-	A
	Schwartz, L. B.	1994	-	-	
	Walls, A.F.	09/1990	-	-	
	US5744319	28/04/1998	-	-	
	EP0379295	25/07/1990	-	-	
STN	US 20060024692	02/02/2006	-	-	A
	WO 2005010152	03/02/2003	-	-	
	WO 2004038045	06/05/2004	-	-	
	WO 2003040325	15/05/2003	-	-	
Google Patents	US20030092092	15/05/2003	-	-	A
	WO1999009413	25/02/1999	-	-	
PatBase	EP0419292	27/03/1991	-	-	A
	US5594116	14/01/1997	-	-	
	US5861264	19/09/1991	-	-	
	US6255107	10/07/2001	-	-	
	US6274366	14/08/2001	-	-	
	US2006177875	10/08/2006	-	-	
Google Académico	Berglund, L.	2008	-	-	A

¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Fukuoka, Y., & Schwartz, L. B. (2006). The B12 anti-tryptase monoclonal antibody disrupts the tetrameric structure of heparin-stabilized beta-tryptase to form

Oficio N° 18715 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009787

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	monomers that are inactive at neutral pH and active at acidic pH. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 176(5), 3165–3172. https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.5.3165
O	Schwartz, L. B., Bradford, T. R., Rouse, C., Irani, A. M., Rasp, G., Van der Zwan, J. K., & Van der Linden, P. W. (1994). Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. Journal of clinical immunology, 14(3), 190–204. https://doi.org/10.1007/BF01533368
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Walls, A.F., Bennett, A.R., McBride, H.M., Glennie, M.J., Holgate, S.T. and Church, M.K. (1990), Production and characterization of monoclonal antibodies specific for human mast cell tryptase. Clinical & Experimental Allergy, 20: 581-589. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1990.tb03153.x
	Berglund, L., Andrade, J., Odeberg, J., & Uhlén, M. (2008). The epitope space of the human proteome. Protein science: a publication of the Protein Society, 17(4), 606–613. https://doi.org/10.1110/ps.073347208
(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: 21/10/2021	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	