

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Señor(a)
VISTERRA, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MÉTODOS PARA OBTENER POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN EMPAREJADOS”***

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 9 de noviembre de 2021, bajo el número NC2019/0006663, 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 18 del radicado N° NC2019/0006663 del 9 de noviembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar 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 fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método comprende: a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende: i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra de LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR de la célula, y b) enlazar covalentemente de la hebra de HC a la hebra de LC, en el que la hebra de HC y la hebra de LC están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla; en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula, fabricando de este modo la secuencia de ácido nucleico.

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0006663 el 9 de noviembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “MÉTODOS PARA OBTENER POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN EMPAREJADOS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque no define todas las características técnicas esenciales del método reclamado. No se establecen las condiciones en que se lleva a cabo la etapa b) ni se describe de qué manera se enlaza la hebra de HC y la hebra de LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla. De acuerdo con lo divulgado, el enlace covalente se realiza en presencia de una ligasa y empleando un oligonucleótido de escisión o puente, lo cual parece ser una característica esencial del método descrito. Adicionalmente, el término “*sitio de reacción de producción aislado*” es ambiguo y no permite su comparación con el estado de la técnica. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la invención reclamada. Se sugiere definir el método indicando las condiciones en que se llevan a cabo cada una de las etapas y definir el sitio de reacción de producción aislado, mediante una generalización razonable de lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 1, 13 y 17 no son claras porque las expresiones “*elemento de cadena pesada*”, “*elemento de cadena ligera*”, “*elemento de HC*”, “*elemento de LC*” no son comunes en el campo técnico y no definen una región o estructura reconocida de un anticuerpo. 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 y región variable de cadena pesada.
- La reivindicación 2 no es clara porque señala que “*el elemento de HC y el elemento de LC forman una molécula de unión al antígeno funcional in vitro, ex vivo, o in vivo*”, lo cual es una referencia implícita a materia no patentable de acuerdo con el literal d) del art. 20 de la Decisión 486. Se sugiere eliminar de las reivindicaciones las referencias a materia no patentable.
- Las reivindicaciones 2 a 4, 6 y 8 no son claras porque emplean la conjunción “y/o” precediendo etapas y condiciones del método reclamado, lo cual no es limitativo. Se sugiere especificar si dichas etapas y condiciones son de carácter opcional (“o”) o imperativo (“y”).



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

- Las reivindicaciones 4, 13 y 15 no son claras porque hacen referencia a “*un primer miembro*”, “*un segundo miembro*” y “*una modificación de nucleótidos*”, sin definir a qué corresponden dichos miembros ni el tipo de modificación que reduce la síntesis de ADN, lo que genera ambigüedad de la materia que se pretende reclamar. Se sugiere definir estos conceptos, teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 6 y 17 no son claras porque usan los términos “*un oligonucleótido de escisión*”, “*el oligonucleótido de la escisión*” y “*un oligonucleótido escisión*” para referirse al mismo producto. Se sugiere unificar la terminología empleada para definir el oligonucleótido.
- La reivindicación 18 no es clara porque hace referencia al “*sitio de reacción de ligamiento aislado*”, no obstante, la reivindicación 17 de la que depende reclama “*Un sitio de reacción de enlace aislado*”. Se sugiere al solicitante unificar la terminología usada para referirse a la misma materia.

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 un sitio de reacción aislado que comprende un cADN de doble hebra que codifica un elemento de cadena pesada (HCVR) y un cADN de doble hebra que codifica un elemento de cadena ligera (LCVR), en el que la HCVR y la LCVR se emparejan, y en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una LCVR o una HCVR de una célula diferente a la célula, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO 2010/022738 (Todo el documento), WO 2013/188872 (Ejemplo 2) y 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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas; un método para fabricar una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizado porque el método comprende: fabricar la pluralidad de miembros por el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9; una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizada porque la biblioteca está hecha por el método de conformidad con la reivindicación 10 y un método para fabricar un polipéptido de unión, caracterizado porque el método comprende: a) adquirir una genoteca de conformidad con la reivindicación 11; y b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca (Reivindicaciones 1 a 12).

Grupo inventivo 2: Un sitio de reacción de producción aislado, caracterizado porque comprende: a) una hebra de cadena pesada (HC), en la que la hebra de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica un elemento de HC de la HCVR de una célula; y b) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra de LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica un elemento



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

de 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 el que la modificación del nucleótido reduce la síntesis de ADN, en el que la HCVR y la LCVR se emparejan, y en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una LCVR o una HCVR de una célula diferente a la célula (Reivindicaciones 13 y 14).

Grupo inventivo 3: 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 el que 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, o más pares de bases (Reivindicaciones 15 y 16).

Grupo inventivo 4: Un sitio de reacción de enlace aislado, caracterizado porque comprende: a) una hebra de cadena pesada (HC), en el que la hebra de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica un elemento de HC de la HCVR de una célula; b) una hebra de cadena ligera (LC), en el que la hebra LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica un elemento de LC de la LCVR de la célula; y c) un oligonucleótido escisión que es capaz de hibridar con 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 el que la hebra HC y la hebra LC están covalentemente unidas, y en el que el sitio de reacción de enlace aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula (Reivindicaciones 17 y 18).

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:



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO 2010/022738	“Method for cloning avian-derived antibodies”	4 de marzo de 2010
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 D2¹ 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 D4² 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 D5³ 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)

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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método comprende (...)”* (Radicado N° NC2019/0006663 del 9 de noviembre de 2021).

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

1 <https://patents.google.com/patent/WO2010022738A1/en?q=WO2010022738>
2 <https://patents.google.com/patent/WO2013188872A1/en?q=WO2013188872>
3 <https://patents.google.com/patent/EP2626433A1/en?q=EP2626433a1>

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

Características esenciales	D2
Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método comprende	Un método para producir una librería de pares unidos de secuencias que codifican regiones variables que comprende (Pág. 51, Reiv. 1)
a) adquirir un sitio de reacción de producción aislado, que comprende: i) una hebra de cadena pesada (HC), en donde la hebra de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra de LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR de la célula, y	Las células individuales se ubicaron en placas de 96 pocillos y se sintetizó el cDNA de cadena ligera y de cadena pesada (Pág. 45, líneas 10 a 20, Fig. 1)
b) enlazar covalentemente de la hebra de HC a la hebra de LC, en el que la hebra de HC y la hebra de LC están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla;	Se realizó una PCR multiplex para formar los pares de VH y VL conectados mediante extensión por solapamiento y posteriormente se realizó una PCR anidada amplificando solamente las regiones VH y VL conjugadas para adicionar las regiones constantes de IgG1 (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1)
en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula	Las células individuales se ubicaron en placas de 96 pocillos (Pág. 45, líneas 10 a 15)

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: ubicar células individuales en placas de 96 pocillos, sintetizar el cDNA de cadena ligera y cadena pesada, realizar una PCR multiplex para formar los pares de VH y VL conectados mediante extensión por solapamiento y posteriormente realizar una PCR anidada amplificando solamente las regiones VH y VL conjugadas para adicionar las regiones constantes de IgG1 (Pág. 51, Reiv. 1, Pág. 45, líneas 10 a 29, Fig. 1). La PCR anidada incluye una etapa de desnaturalización a 95°C (Pág. 46, líneas 28 a 31, Pág. 47, líneas 1 a 5). 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 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). También divulga que las secuencias de nucleótidos se enlazan mediante ligación empleando una ligasa (Pág.

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

22, líneas 22 a 29).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0006663 del 9 de noviembre de 2021).

Tabla 2. 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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método 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 de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra de LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR de la célula, y	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) enlazar covalentemente de la hebra de HC a la hebra de LC, en el que la hebra de HC y la hebra de LC están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla;	Enlazar los cADNs que codifican las regiones VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 48, Reiv. 19) La PCR de extensión solapada une covalentemente DNA de al menos dos transcritos derivados de una sola célula (Pág. 11, Párr. [0042]) Realizar una PCR anidada para amplificar las cadenas pesadas y ligeras unidas (Pág. 20, Párr. [0067])
en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica 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

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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 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), donde la PCR de extensión solapada une covalentemente DNA de al menos dos transcritos derivados de una sola célula (Pág. 11, Párr. [0042]). El método divulgado también comprende realizar una PCR anidada que incluye una etapa de desnaturalización a 94°C (Pág. 20, Párr. [0067]). 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 12 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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método comprende (...)”* (Radicado N° NC2019/0006663 del 9 de noviembre de 2021).

Tabla 3. 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 de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) de anticuerpo y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR) de anticuerpo, y en el que las HCVR y LCVR están emparejadas, caracterizado porque el método 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 de HC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de una célula; y ii) una hebra de cadena ligera (LC), en donde la hebra de LC es una hebra de un cADN de doble hebra de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR de la célula, y	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 (Pág. 28, Reiv. 1) Donde las moléculas de ácido nucleico son secuencias que codifican regiones VH y VL (Pág. 28, Reiv. 10)
b) enlazar covalentemente de la hebra de HC a la hebra de LC, en el que la hebra de HC y la hebra de LC están unidas covalentemente para producir una	Enlazar dichas dos moléculas de ácido nucleico (Pág. 28, Reiv. 1)

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla;	
en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica 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 consiste en: aislar una fracción de una muestra, donde la fracción comprende el compartimento que contiene 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 (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). En una modalidad particular, el documento divulga un método que comprende amplificar y ligar las secuencias de regiones VH y VL de microsomas de hibridomas separados mediante RT-PCR, seguido de una amplificación posterior de las secuencias VH y VL enlazadas (Págs. 14 y 15, Párrs. [0080] – [0083], Ejemplo 2), donde la segunda amplificación incluye una etapa de desnaturalización a 98°C (Pág. 17, Párr. [0085]). 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 mediante PCR de emulsión (Pág. 9, Párr. [0066]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 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
D2	WO 2010/022738	1 a 12	Novedad
D4	WO 2013/188872	1 a 12	Novedad
D5	EP 2 626 433	1 a 12	Novedad

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que:

“(…) Con respecto a la expresión ‘sitio de reacción de producción aislado’, el Solicitante respetuosamente hace notar que la presente memoria descriptiva generalmente define los sitios de reacción aislados como sitios en un sustrato, una microcámara o un pozo, lo que permite una separación suficiente entre un primer sustrato de captura cargado y un segundo sustrato de captura cargado (ver, por ejemplo, la página 49, líneas 11 a la página 50, línea 3 de la memoria descriptiva como fue presentada originalmente). La memoria descriptiva establece además

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

que un sitio de reacción de producción aislado puede incluir, por ejemplo, una microcámara de producción, que puede comprender, por ejemplo, cebadores que median la producción de un cADN (ver, por ejemplo, la página 4, líneas 12 a 16, de la memoria descriptiva tal como fue presentada originalmente.

Con respecto a la expresión 'sitio de reacción celular aislado', el Solicitante respetuosamente hace notar que la memoria descriptiva generalmente define los sitios de reacción celular aislado como una (sic) microcámara de aislamiento celular (ver, por ejemplo, la pagina (sic) 4, líneas 21 a 30.

Con respecto a la expresión 'sitio de reacción de enlace aislado', el Solicitante respetuosamente hace notar que la memoria descriptiva también describe sitios de reacción de ligamiento aislados (por ejemplo, microcámaras de ligamiento), por ejemplo, en la página 6, líneas 22-30 hasta la página 8, línea 6, de la memoria descriptiva tal como se presentó originalmente. En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría problemas para determinar qué constituye un 'sitio de reacción de producción aislado', un 'sitio de reacción celular aislado' o un 'sitio de reacción de enlace aislado'.

Por al menos las razones aquí proporcionadas, es posible manifestar que las reivindicaciones objetadas están claramente definidas y, por lo tanto, esta objeción puede retirarse."

Se aclara que, si bien la descripción proporciona ejemplos de sitios de reacción aislados, las reivindicaciones y particularmente la reivindicación independiente, deben ser claras en sí mismas, de manera que su alcance pueda determinarse de forma precisa. En este caso, dado que el término "sitio de reacción aislado" no es conocido en el estado de la técnica, sino que es una expresión arbitraria establecida por el solicitante, es necesario identificar de forma inequívoca dicho sitio de reacción. De igual manera, cabe destacar que el solicitante no ha explorado cualquier sitio de reacción aislado y se evidencia en la descripción que este corresponde específicamente a una gota.

El solicitante afirma que:

"(...) Con respecto a los términos "elemento de cadena pesada" y "elemento de cadena ligera", una persona del oficio normalmente versada en la materia, provista con la presente memoria descriptiva y el conocimiento general en la técnica, entendería claramente lo que se quiere decir con estos términos. La presente memoria descriptiva define "elemento", con respecto a una región variable de cadena pesada o cadena ligera, refiriéndose a una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos una parte de la región variable de cadena pesada o cadena ligera, por ejemplo, un CDR, un región marco, una región variable, o un fragmento de la misma (ver, por ejemplo, página 41, líneas 19-24). Por consiguiente, la persona del oficio normalmente versada en la materia comprenderá que los términos "elemento de cadena pesada" y "elemento de cadena ligera" se refieren a elementos de ácido nucleico que codifican una región variable de cadena pesada o cadena ligera o una parte de la misma (...)"

Esta Oficina discrepa de la opinión del solicitante, puesto que, las expresiones "elemento de cadena pesada" y "elemento de cadena ligera" no definen una región particular de un anticuerpo y no son equiparables a una región variable o un CDR. De igual manera, de acuerdo con la descripción, dicho elemento "se refiere a una secuencia que codifica al



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

menos un aminoácido”, lo cual tampoco corresponde a una región o fragmento funcional de un anticuerpo.

Adicionalmente, no es claro para esta Oficina el lenguaje empleado en las reivindicaciones, puesto que mencionan *“un segmento que codifica el elemento de LC”* o *“un segmento que codifica el elemento de HC”*, lo que sería redundante, teniendo en cuenta lo señalado por el solicitante en sus argumentos y lo establecido en la descripción. Como bien lo indica el solicitante, dicho “elemento” corresponde en sí mismo a una secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de cadena pesada o ligera, pero las reivindicaciones hacen alusión a una secuencia que a su vez codifica dicho elemento codificante, lo cual es confuso.

El solicitante continúa argumentando que:

“(…) en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio es claro, conciso y presenta sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 (…)”

Al respecto, se aclara al solicitante que aún persisten objeciones por falta de claridad, puesto que la reivindicación 1 no define todas las características técnicas esenciales del método reclamado ni establece las condiciones en que se llevan a cabo las etapas mencionadas. De igual manera, las reivindicaciones dependientes comprenden múltiples etapas y condiciones precedidas por la conjunción “y/o” que no limita su alcance y las hace opcionales.

Argumentos respecto a la unidad de invención

El solicitante sostiene que:

“(…) los grupos de invención restantes (es decir, los Grupos de Invención 1 y 4-6) comparten el mismo concepto inventivo y, por lo tanto, comparten la unidad de invención por al menos las siguientes razones:

El Grupo inventivo 4 (que corresponde a la antigua reivindicación 15) está dirigido, entre otras cosas, a un sitio de reacción de producción aislado. Específicamente, la antigua reivindicación menciona

(…)

Cada una de estas características también se enumeran en la nueva reivindicación 1. Además, la antigua reivindicación menciona

(…)

el cual se cita en la presente reivindicación 4, que el examinador incluyó en el Grupo inventivo 1.

Igualmente, el Grupo inventivo 5 (que corresponde a la antigua reivindicación 16) se refiere, entre otras cosas, a un oligonucleótido de auto-combinación. Específicamente, la antigua reivindicación 16, según ha sido modificada en esta oportunidad, reclama



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

(...)

Los cuales corresponden a los mismos elementos que se enumeran en la presente reivindicación 4, que el examinador incluyó en el Grupo inventivo 1.

El Grupo inventivo 6 (que corresponde a la antigua reivindicación 17) está dirigido, entre otros, a un sitio de reacción de enlace aislado. Específicamente, la antigua reivindicación 17 menciona

(...)

Estos mismos elementos de la reivindicación también se enumeran en la reivindicación 1 modificada. Además, la antigua reivindicación 17 menciona

(...)

que se recita en la antigua reivindicación 4. Además, la antigua reivindicación 17 menciona que el sitio de reacción de enlace aislado “comprende además una ligasa”, lo cual también se reclama en la antigua reivindicación 4.

Así, es posible manifestar que la materia objeto los Grupos inventivos 4-6 se puede considerar como parte del mismo concepto inventivo que el Grupo inventivo 1. Además, como se analiza en detalle a continuación, el Grupo inventivo 1 es nuevo a la luz de cualquiera de las referencias citadas por el Examinador. Por tanto, existe de hecho una relación técnica entre los Grupos inventivos 1 y 4-6 que implica una o más características técnicas especiales iguales o correspondientes.”

Contrario a lo manifestado por el solicitante, los grupos inventivos 1 y 4 a 6 no comparten elementos comunes nuevos e inventivos. Respecto a los grupos 4 y 6, la característica: “a) una hebra de cadena pesada (HC), en la que la hebra de HC es una hebra de un cADN de doble de cadena pesada (cADN ds de HC) que comprende un segmento que codifica un elemento HC de la HCVR de un célula; y b) una hebra de cadena ligera (LC), en la que la hebra de LC es una hebra de un cADN bicatenario de cadena ligera (cADN ds de LC) que comprende un segmento que codifica un elemento LC del LCVR de la célula (...) en el que la HCVR y la LCVR se emparejan y en el que el sitio de reacción de producción aislado no comprende un ácido nucleico que codifica una LCVR o una HCVR de una célula diferente de la célula”, no es nueva, puesto que ya se encuentra divulgada en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO 2010/022738 (Todo el documento), WO 2013/188872 (Ejemplo 2) y EP 2 626 433 (Ejemplo 2).

En cuanto a las características adicionales mencionadas por el solicitante como “un cebador que comprende un primer miembro, un segundo miembro y una modificación de nucleótidos entre el primer y el segundo miembros, en el que la modificación de nucleótidos reduce la síntesis de ADN”, “un primer miembro, un segundo miembro y un espaciador ubicado entre el primer y el segundo miembros, en el que 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, o más pares de bases” y “un oligonucleótido de escisión que es capaz de hibridar con una secuencia que comprende la unión de la hebra de HC y la hebra de LC, para formar una región dúplex en el sitio de enlace”, en primer lugar,



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

estas características no son compartidas entre todos los grupos 4 a 6 y no hay una relación técnica entre ellas. En segundo lugar, su mención en reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 no es suficiente para reconocer un concepto común entre los grupos 1 y 4 a 6, puesto que dichas características se presentan como opcionales (véase el uso de la conjunción y/o), de manera que, tal como están redactadas las reivindicaciones, su presencia no es obligatoria ni esencial para el método reclamado y no pueden reconocerse como materia que unifique dichos conceptos inventivos.

Por otra parte, los grupos inventivos 4 a 6 tampoco comparten características técnicas entre ellos; el grupo 4 reclama un sitio de reacción de producción aislado que comprende un cebador que contiene una modificación que reduce la síntesis de ADN, el grupo inventivo 5 reclama un oligonucleótido de autocombinación y el grupo 6 reivindica un sitio de reacción de enlace aislado que comprende un oligonucleótido de escisión. En vista de lo anterior, persiste la objeción por falta de unidad de invención.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante señala que:

“Con respecto al documento D1, en ninguna parte el documento D1 describe una etapa de enlazar covalentemente dicha hebra de HC y una hebra de LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla. En cambio, el documento D1 simplemente describe la preparación de bibliotecas de variantes de proteínas expresadas en células eucariotas y su uso para seleccionar moléculas de unión. El documento D1 no describe la etapa de adquirir un sitio de reacción de producción aislado que no comprende un ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente, para hacer una secuencia de ácido nucleico que codifica un elemento de cadena pesada y un elemento de cadena ligera, derivado de una HCVR y una LCVR que se emparejan, mucho menos que el producto de ácido nucleico resultante sea de hebra sencilla, como lo requiere la presente reivindicación 1.

Con respecto al documento D2, el solicitante observa que el documento D2 simplemente describe métodos de clonación de secuencias de anticuerpos derivadas de aves mediante PCR de extensión solapada. En ninguna parte el documento D2 describe una etapa de enlazar covalentemente dicha hebra de HC y una hebra de LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 modificada. De hecho, una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería fácilmente que la PCR de extensión por solapamiento es claramente diferente de la unión covalente de cadenas pesadas y ligeras para formar un producto de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 modificada..(sic)

Con respecto al documento D3, y contrariamente a lo que sostiene el examinador, el documento D3 no divulga la unión covalente de una hebra de HC y una hebra de LC, y mucho menos para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 enmendada. Por el contrario, el documento D3 simplemente describe un método rápido para la clonación y expresión de segmentos de genes de la región variable de anticuerpos afines, que implica insertar el dominio variable que codifica los ácidos nucleicos en un plásmido de expresión eucariota, por ejemplo, mediante clonación independiente de ligación. En ninguna parte el documento D3 describe la unión covalente de una



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

hebra de cadena pesada a una hebra de cadena ligera; de hecho, el documento D3 excluye explícitamente el uso de una ligasa como se ejemplifica en la presente solicitud.

Con respecto al documento D4, como reconoce el examinador, el documento D4 describe métodos para obtener una pluralidad de secuencias VH y VL emparejadas, cuyas secuencias VH y VL se emparejan realizando una PCR de extensión superpuesta. En ninguna parte el documento D4 enseña unir covalentemente tal hebra de HC y una hebra de LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 modificada. La PCR es completamente diferente de unir covalentemente cadenas ligeras y pesadas para formar un producto de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 enmendada.

Por último, el documento D5 describe métodos para unir al menos dos moléculas de ácido nucleico de un solo compartimento biológico, que implican aislar una fracción de una muestra y diluir la fracción y dividir en alícuotas de la dilución en múltiples recipientes de reacción, o encapsular el compartimento en gotitas de emulsión. En ninguna parte el documento D5 enseña unir covalentemente una hebra de HC de hebra sencilla a una hebra de LC hebra sencilla, produciendo así un producto de ácido nucleico de hebra sencilla, como lo requiere la reivindicación 1 modificada (...)"

Al respecto, se aclara que los documentos D1 y D3 no fueron tenidos en cuenta en el presente examen de patentabilidad. Frente al argumento del solicitante según el cual, los documentos D2, D4 y D5 no divulgan la característica de unir covalentemente una hebra de HC y una hebra de LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla; esta Oficina se permite aclarar que la reivindicación independiente no define de qué manera se produce el enlace covalente para generar una hebra sencilla, de modo que, cualquier método que permita obtener una hebra sencilla está comprendido en el alcance de la reivindicación.

De igual manera, se le recuerda al solicitante que las moléculas de ADN comprenden enlaces fosfodiéster - un tipo de enlace covalente-, por lo que, los métodos divulgados en los documentos D2, D4 y D5, permiten enlazar de forma covalente las secuencias que codifican las regiones VH y VL mediante PCR. Ahora bien, respecto a la característica relativa a una hebra sencilla, esta Oficina aclara que los métodos divulgados en estos documentos comprenden etapas de amplificación adicionales, que incluyen la desnaturalización del ADN, por lo que en este punto se genera una hebra sencilla que comprende las secuencias que codifican las regiones VH y VL unidas de forma covalente. En vista de lo anterior, los documentos citados afectan la novedad de la materia tal como se reclama.

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



Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006663		1°		2°	X	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		
23/12/2016				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)			13 a 18
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 12					
Palabras clave utilizadas				VH and VL, cognate, pair, cloning, library, droplet, dsDNA, emulsion PCR, beads, micro-chamber, individual cell, ligation, ligase, drop, LCR					
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) Patbase	WO 2015/166272	05/11/2015	-	-			A		
ISA (EPO)	WO 2013/092716	27/06/2013	-	-			A		
ISA (EPO) STN	WO 2010/022738	04/03/2010	1 a 12	Pág. 6, líneas 27 a 31 y 33 a 41, Pág. 7, líneas 1 a 9, Pág. 22, líneas 22 a 29, Pág. 45, líneas 10 a 29, Pág. 46, líneas 28 a 31, Pág. 47, líneas 1 a 5, Pág. 51, Reiv. 1, Pág. 55, Reiv. 38, Pág. 57, Reivs. 54 y 63, Fig. 1			X		
USPTO STN	WO 2013/188872	19/12/2013	1 a 12	Pág. 11, Párr. [0042], Págs. 17 a 22, Ejemplo 2, Pág. 20, Párr. [0067], Pág. 47, Reivs. 1, 2, 4 y 9, Pág. 48, Reivs. 12 y 19			X		
EPO Patbase	EP 2 626 433	14/08/2013	1 a 12	Pág. 9, Párr. [0066], Págs. 14 a 19, Ejemplo 2, Págs. 14 y 15, Párrs. [0080] – [0083], Pág. 17, Párr. [0085], Pág. 28, Reivs. 1 y 10, Pág. 29, Reiv. 12			X		
Patbase	WO 2013/116698	08/08/2013	-	-			A		
	WO 2014/144495	18/09/2014	-	-			A		
	WO 2016/176322	03/11/2016	-	-			A		

Oficio N° 952 de 24 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

	US 2016/0319348	03/11/2016	-	-	A
STN	DeKosky, B. J. <i>et al.</i>	02/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .		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-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: 14/01/2022					