

P-21306

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **NC2019/0006663**Solicitud de patente a nombre de **VISTERRA, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **VISTERRA, INC.**, domiciliada en Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. 952 notificado mediante notificación electrónica el 25 de enero de 2022, relacionado con el concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 13 de abril de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de doce (12) reivindicaciones y que reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular, el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a las antiguas reivindicaciones 1 a 12 y excluye las antiguas reivindicaciones 13 a 18, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a la materia allí reivindicada. Las modificaciones a las reivindicaciones han sido realizadas únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud y no deben interpretarse como aceptación de ninguna objeción planteada por el Examinador. El solicitante se reserva el derecho de solicitar la protección de cualquier materia retirada del pliego de la presente solicitud en una o más solicitudes divisionales.

Asimismo, el solicitante se permite manifestar que las modificaciones aquí presentadas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, por lo que es

posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el actual pliego reivindicatorio contiene un menor número de cláusulas que el antiguamente presentado.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

En caso de que se considere necesaria la realización de un nuevo examen de patentabilidad, se solicita notificarnos al respecto a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. Claridad y sustento de nuevas reivindicaciones

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

No obstante lo anterior, a continuación se presentan algunas aclaraciones con respecto a las objeciones manifestadas por el examinador en su oficio:

3.1 Reivindicación 1

El Examinador objeta la antigua reivindicación 1 por falta de claridad alegando que la reivindicación 1 no establece *"las condiciones en que se lleva a cabo la etapa b)"* o *"de qué manera se enlaza la hebra HC y la hebra LC para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla"*. El Examinador considera además que el término *"sitio de reacción de producción aislado es ambiguo y no permite su comparación con el estado de la técnica"*.

Sin concordar con la objeción, y únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite, el Solicitante ha modificado la reivindicación 1 con el propósito de especificar, entre otras cosas, que la etapa b) implica *"enlazar covalentemente la hebra HC a la hebra LC en presencia de un oligonucleótido de escisión, en donde el oligonucleótido de escisión se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la hebra HC y la hebra LC para formar una región duplicada en el sitio de unión"*. Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada especifica los medios a través de los cuales la cadena HC y la cadena LC se unen para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla. Además, con respecto al término *"sitio de reacción de producción aislada"*, el Solicitante le recuerda respetuosamente al Examinador que la descripción de la presente solicitud brinda una descripción sustancial de los sitios de reacción de producción aislado (ver, por ejemplo, página 3, línea 35, hasta la página 4, línea 2; página 12, líneas 16-35; página 16, líneas 14-21; y página 78, líneas 7-16, de la publicación de la solicitud PCT/US2017/068204). Al menos por las razones aquí expuestas, la reivindicación 1, tal como ha sido modificada en esta oportunidad, está claramente definida. Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

3.2 Antiguas reivindicaciones 1, 13 y 17

El Examinador objeta las antiguas reivindicaciones 1, 13 y 17 por falta de claridad. Al presentar la objeción, el Examinador considera que las expresiones *"elemento de cadena pesada"*, *"elemento de cadena ligera"*, *"elemento de HC"* y *"elemento de LC"* *"no son comunes en el campo técnico y no definen una región o región reconocida de un anticuerpo."*

El solicitante se opone respetuosamente a esta objeción. Como cuestión inicial, se hace notar que las antiguas reivindicaciones 13 y 17 han sido retiradas del actual pliego reivindicatorio, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a dicha materia, y esta objeción es discutible con respecto a las mismas. Con respecto a la objeción, es axiomático que un solicitante puede actuar como su propio lexicógrafo. Aquí, como se señaló en la respuesta al oficio anterior, la descripción de la presente solicitud define *"elemento"*, con respecto a una región variable de cadena pesada o de cadena ligera hace referencia a *una secuencia de ácido nucleico que codifica* al menos una porción de la región variable de la cadena pesada o de la cadena ligera, por ejemplo, un CDR, una región marco, una región variable o un fragmento de la misma (ver, por ejemplo, página 41, líneas 19-24 de la publicación de la solicitud PCT/US2017/068204). Alguien con experiencia ordinaria en la técnica, armado con la descripción de la presente solicitud y el conocimiento general en la técnica, entendería,

en consecuencia, que los términos "*elemento de cadena pesada*" y "*elemento de cadena ligera*" (así como sus formas abreviadas, es decir, "*elemento de HC*" y "*elemento de LC*", como se define en la reivindicación 1) se refieren a elementos de ácido nucleico que codifican una región variable de cadena pesada o cadena ligera o una porción de la misma.

Al menos por las razones proporcionadas anteriormente, los términos "*elemento de cadena pesada*", "*elemento de cadena ligera*", "*elemento de HC*" y "*elemento de LC*" están claramente definidos. Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

3.3 Reivindicación 2

El examinador objeta la reivindicación 2 por falta de claridad, alegando que la mención de que "*el elemento de HC y el elemento de LC forman una molécula de unión a antígeno funcional in vitro, ex vivo o in vivo*" es "*una referencia implícita a materia no patentable*".

Sin concordar con la objeción, y únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite, el Solicitante ha modificado la reivindicación 2 para eliminar la expresión "*in vivo*". Como tal, la reivindicación 2 modificada ahora establece que el elemento de HC y el elemento de LC forman una molécula de unión a antígeno funcional *in vitro* o *ex vivo* y, en consecuencia, no incluye ninguna referencia, expresa o implícita, a materia no patentable. Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

3.4 Reivindicaciones 2-4, 6 y 8

El Examinador objeta las reivindicaciones 2-4, 6 y 8 por falta de claridad, alegando que la conjunción "*y/o*" no es limitante.

Sin concordar con la objeción, y únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite, el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para eliminar la conjunción "*y/o*". Por lo tanto, esta objeción puede ser retirada.

3.5 Antiguas reivindicaciones 4, 13 y 15

El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 4, 13 y 15 por falta de claridad. Al formular la objeción, el Examinador considera que los términos "*un primer miembro*",

"un segundo miembro" y "una modificación de nucleótidos" no son claros porque no definen "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".

El solicitante se opone respetuosamente a esta objeción. Como cuestión inicial, las antiguas reivindicaciones 13 y 15 han sido canceladas, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a dicha materia, por lo que esta objeción es discutible al respecto. Con respecto a la reivindicación 4, la descripción de la presente solicitud proporciona una descripción sustancial de dichos primer y segundo miembros (véase, por ejemplo, la página 17, líneas 15-35 de la publicación de la solicitud PCT/US2017/068204). Alguien con experiencia ordinaria en la técnica, armado con la descripción de la presente solicitud y el conocimiento general en la técnica, entendería por lo tanto fácilmente que estos términos se refieren a secuencias de ácido nucleico que tienen las propiedades enumeradas. De manera similar, la descripción de la presente solicitud proporciona una descripción sustancial de las modificaciones de nucleótidos que reducen la síntesis de ADN, como se menciona en la reivindicación 4 (ver, por ejemplo, página 4, línea 21, hasta la página 5, línea 7; página 17, líneas 1-14; y página 28, línea 35, hasta la página 29, línea 12 de la publicación de la solicitud PCT/US2017/068204). Por lo tanto, un experto en la técnica no tendría problemas para determinar el alcance de las modificaciones de nucleótidos abarcadas por la nueva reivindicación 4.

Al menos por las razones aquí expuestas, la reivindicación 4 está claramente definida y, por lo tanto, esta objeción puede retirarse.

3.6 Antiguas reivindicaciones 6 y 17

El Examinador objeta las antiguas reivindicaciones 6 y 17 por falta de claridad, alegando que los términos *"un oligonucleótido de la escisión"* y *"el oligonucleótido de escisión"* se refieren al mismo producto y deben unificarse.

Como cuestión inicial, el Solicitante ha cancelado actualmente la antigua reivindicación 17, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a dicha materia, y por lo tanto esta objeción es discutible con respecto a la misma. Con respecto a la antigua reivindicación 6, el Solicitante observa que solo se usa una forma de este término en la reivindicación 6 enmendada, y de hecho a lo largo de las presentes reivindicaciones. Como tales, las reivindicaciones pendientes están claramente definidas y esta objeción puede retirarse.

3.7 Antigua reivindicación 18

El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 18 por falta de claridad. Sin estar de acuerdo con la objeción, y únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el Solicitante actualmente ha cancelado la antigua reivindicación 18, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a dicha materia, y esta objeción es, por lo tanto, discutible.

Por lo tanto, la nueva reivindicación 2 está totalmente sustentada por la memoria descriptiva presentada. En consecuencia, se solicite respetuosamente que reconsidere y retire esta objeción.

En consecuencia, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y de las aclaraciones aquí presentadas, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio proporciona claridad a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con los requerimientos según el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención

El Examinador objeta las antiguas reivindicaciones por falta de unidad. Al presentar la objeción, el Examinador considera que las reivindicaciones pendientes todavía presentan cuatro conceptos técnicos inventivos diferentes. Los supuestos grupos de invención incluyen: un método para producir una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada y un elemento de cadena ligera (Grupo inventivo 1; antiguas reivindicaciones 1-12); un sitio de reacción de producción aislado (Grupo inventivo 2; antiguas reivindicaciones 13 y 14); un oligonucleótido de auto-combinación (Grupo inventivo 3; antiguas reivindicaciones 15 y 16); y un sitio de reacción de enlace aislado (Grupo inventivo 4; antigua reivindicación 17).

Únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, y sin que por ello deba interpretarse que el solicitante concuerda con la objeción, el Solicitante actualmente ha cancelado las antiguas reivindicaciones 13-17, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a dicha materia. Como tal, las nuevas reivindicaciones solo incluyen reivindicaciones categorizadas en el Grupo inventivo 1. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas están unificadas por un solo concepto inventivo común, como lo reconoció el Examinador, y por lo tanto esta objeción puede ser retirada.

En consecuencia, es posible manifestar que las invenciones reivindicadas por la presente solicitud comparten un único concepto común inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486.

5. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **WO 2010/022738**, titulado *"METHOD FOR CLONING AVIAN-DERIVED ANTIBODIES"* (en adelante denominado como **D2**), dado que considera que las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento **D2** que divulga *"un método para vincular pares de regiones VH y VL que codifican secuencias de una población de células aviares" que implica "amplificación molecular múltiple (PCR múltiple)"*.

Igualmente, el examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **WO 2013/188872**, titulado *"HIGH THROUGHPUT SEQUENCING OF MULTIPLE TRANSCRIPTS OF A SINGLE CELL"* (en adelante denominado como **D4**), dado que considera que las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento **D4** que describe *"secuenciación de alto rendimiento de pares de transcritos coexpresados en células individuales (por ejemplo, secuencias que codifican regiones VH y VL de anticuerpos) para determinar partes de cadenas polipeptídicas que comprenden receptores inmunitarios"*. El Examinador considera que el método de **D4** implica *"PCR de extensión superpuesta [que] se une covalentemente al ADN de al menos dos transcritos derivados de una sola célula... [y] realizar una PCR anidada que incluye un paso de desnaturalización"*.

Asimismo, el examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **EP 2 626 433**, titulado *"METHOD FOR LINKING AND CHARACTERISING LINKED NUCLEIC ACIDS IN A COMPOSITION"* (en adelante denominado como **D5**), dado que considera que las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento **D5** que describe *"un método para unir al menos dos moléculas de ácido nucleico de un solo compartimento biológico... preferiblemente mediante PCR de extensión superpuesta"*.

A este respecto, me permito decir que el Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Por lo tanto, si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo divulgado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo, mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación del estado de la técnica.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibídem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce este despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en **D2, D4 o D5**, lo cual no sucede con la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Como cuestión inicial, el solicitante hace notar respetuosamente que la reivindicación 1 especifica que la cadena HC y la cadena LC están unidas covalentemente para producir una secuencia de ácido nucleico de hebra sencilla. En otras palabras, la reivindicación 1 requiere que dos moléculas de ácido nucleico **de hebra sencilla** (es decir, la cadena HC y la cadena LC) estén unidas covalentemente, produciendo así un producto **de hebra sencilla**. Como señaló el Solicitante en la respuesta a la anterior acción oficial, ninguna de las referencias citadas, solas o en combinación, describe la unión covalente de dos moléculas de ácido nucleico de hebra sencilla para formar un producto de hebra sencilla. La reivindicación 1 y sus dependencias son, por lo tanto, son novedosas con respecto a **D2, D4 y D5** al menos por este motivo.

Así, dado que el documento **D2, D4 o D5** no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales del método reclamado por la presente solicitud, es posible manifestar que la solicitud de las nuevas reivindicaciones 1 a 12 cumple con el requisito de novedad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión 486.

6. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) Las invenciones reivindicadas comparten un único concepto común inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- iii) Las invenciones reclamadas no están comprendidas en el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486; y

Así, respetuosamente se solicita al examinador reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*MÉTODOS PARA OBTENER POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN EMPAREJADOS*" a nombre de VISTERRA, INC. y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para*

expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”, (el subrayado es nuestro).

7. Anexos

7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye doce (**12**) reivindicaciones.

7.2 Recibo de pago por concepto de modificación voluntaria al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

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, 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 la hebra de HC a la hebra de LC en presencia de un oligonucleótido de escisión, en el que el oligonucleótido de escisión se hibrida con una secuencia que comprende la unión de la hebra HC y la hebra LC para formar una región duplicada en el sitio de unión, 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 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.

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

(a) el elemento de HC comprende, o consiste de, una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVRS), o un fragmento de unión al antígeno de la misma, y el elemento de LC comprende, o consiste de, una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVRS), o un fragmento de unión al antígeno de la misma.; o

(b) la secuencia de ácido nucleico está configurada de manera que, cuando se expresa, el elemento de HC y el elemento de LC forman una molécula de unión al antígeno funcional *in vitro* o *ex vivo*.

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

(a) adquirir el sitio de reacción de producción aislado comprende:

1) adquirir un sustrato de captura unido a:

(i) un primer cADN de doble hebra (cADN ds) que comprende una hebra que es complementaria al primer mRNA que codifica la HCVR de la célula; y

(ii) un segundo cADN ds que comprende una hebra complementaria a un segundo mRNA que codifica la LCVR de la célula, para producir un sustrato de captura cargado, y

2) mantener el sitio de reacción de producción aislado bajo condiciones que permiten la amplificación del primero y segundo cADN ds, para producir:

una pluralidad de cADNs ds de HC que comprende el segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de la célula; y

una pluralidad de cADNs ds de LC que comprende el segmento que codifica un elemento de LC de la LCVR de la célula;

(b) el sustrato de captura comprende una microesfera y una porción que enlaza al cADN; o

(c) el sitio de reacción de producción aislado comprende una mezcla de reactivos idónea para producir, del primer y segundo mARNs, un primer cADN ds que comprende el segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR de la célula, y un segundo cADN ds que comprende un segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR de la célula.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, en el que:

(A) el primer y el segundo cADNs ds se amplifican en la presencia de cebadores, en donde al menos uno de los cebadores comprende un primer miembro, un segundo miembro, y una modificación de nucleótidos entre el primero y el segundo miembros, en donde la modificación de nucleótido reduce la síntesis de ADN;

(B) el primer miembro es capaz de combinarse en sus pares de bases con el segundo miembro en el mismo cebador o un cebador diferente, formando 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; o

(C) al menos uno de los cebadores es fosforilado y comprende una secuencia que codifica al menos una parte de una secuencia enlazadora, o una secuencia complementaria de la misma.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la modificación de nucleótidos comprende una inserción de un espaciador entre dos nucleótidos adyacentes o una modificación de una ribosa.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque:

(a) el cADN ds de HC comprende un saliente 5' y un extremo romo y el cADN ds de LC comprende un saliente 5' y un extremo romo;

(b) las hebras HC y LC son ambas hebras sentido o son ambas hebras antisentido;

(c) el enlace covalente ocurre en un sitio de reacción de enlace aislado que comprende una ligasa; o

(d) en donde el oligonucleótido de escisión comprende una modificación que inhibe la síntesis de ADN.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado además porque comprende;

(a) antes de adquirir el sitio de reacción de producción aislado, adquirir un sustrato de captura cargado de mRNA que comprende:

1) adquirir un sitio de reacción celular aislado, que comprende:

i) una célula; y

ii) un sustrato de captura capaz de unir un primer mRNA que codifica una HCVR de la célula y un segundo mRNA que codifica una LCVR de la célula; y

2) mantener el sitio de reacción celular aislado bajo condiciones que permiten la lisis de la célula y la unión del sustrato de captura con el primer mRNA y el segundo mRNA para formar el sustrato de captura cargado de mRNA,

en donde el sitio de reacción celular aislado no incluye un ácido nucleico que codifica una HCVR o una LCVR de una célula diferente a la célula.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque además comprende liberar el sustrato de captura cargado de mRNA del sitio de reacción celular aislado en la presencia de un poli(dA) o poli(dT) oligonucleótido;

- (b) amplificar la secuencia de ácido nucleico;
- (c) secuenciar toda o una parte de la secuencia de ácido nucleico;
- (d) insertar toda o una parte de la secuencia de ácido nucleico en un vector; o
- (e) expresar la secuencia de ácido nucleico para producir un polipéptido que comprende el segmento que codifica el elemento de HC de la HCVR, y el segmento que codifica el elemento de LC de la LCVR.

9. El método de conformidad 8, caracterizado porque además comprende poner en contacto el polipéptido con un antígeno y determinar si el polipéptido se une al antígeno.

10. 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,

en donde cada uno de los miembros comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento de HC) de una región variable de cadena pesada (HCVR) y un elemento de cadena ligera (elemento de LC) de una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR y la LCVR están emparejadas, y en donde cada secuencia de ácido nucleico única de la pluralidad comprende un elemento de HC y un elemento de LC de una célula única diferente,

fabricando de este modo la genoteca,

opcionalmente, en donde la genoteca comprende una, dos, tres o todas de las siguientes propiedades:

a) la pluralidad de miembros únicos comprende al menos 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , o 10^9 miembros únicos;

b) la pluralidad de miembros únicos comprende 10^4 a 10^9 , 10^4 a 10^8 , 10^4 a 10^7 , 10^4 a 10^6 , 10^4 a 10^5 , 10^8 a 10^9 , 10^7 a 10^9 , 10^6 a 10^9 , 10^5 a 10^9 , 10^5 a 10^8 , 10^6 a 10^7 , 10^4 a 10^5 , 10^5 a 10^6 , 10^6 a 10^7 , 10^7 a 10^8 , o 10^8 a 10^9 miembros únicos;

c) al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%, de los miembros en la genoteca son miembros únicos; o

d) menos de 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1%, de los miembros en la genoteca son miembros únicos.

11. Una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizada porque la biblioteca está hecha por el método de conformidad

con la reivindicación 10, opcionalmente, en donde la genoteca es una genoteca de exhibición.

12. 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,

opcionalmente, además comprende poner en contacto el polipéptido con un antígeno y obtener un ácido nucleico que codifica un polipéptido que se une al antígeno.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006663

Recibo: 22-48782

Fecha: 02/06/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 681758

CUS: 1486800422

Patente PCT

MÉTODOS PARA OBTENER POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN EMPAREJADOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000