



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada **MÉTODO E INSTRUMENTO PARA DETERMINAR EL ORDEN DE NUCLEÓTIDOS EN UN POLINUCLEÓTIDO QUE HA MEJORADO EL INTERCAMBIO DE REACTIVOS ENTRE LOS FLUJOS DE REACTIVOS.**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 5051 de 8 de abril de 2022.

Expediente NC2020/0015882

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **ILLUMINA INC.**, doy respuesta al Oficio No. . 5051 de 8 de abril de 2022, bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patente

1.1. Título

En opinión del Examinador, el título no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones y sugiere el siguiente título: “MÉTODO Y INSTRUMENTO PARA DETERMINAR EL ORDEN DE NUCLEÓTIDOS EN UN POLINUCLEÓTIDO QUE HA MEJORADO EL INTERCAMBIO DE REACTIVOS ENTRE LOS FLUJOS DE REACTIVOS”

Con objeto de solventar esta objeción, el título se ha modificado en línea con la sugerencia del Examinador, como sigue. En consecuencia, se solicita respetuosamente la retirada de esta objeción:

“MÉTODO E INSTRUMENTO PARA DETERMINAR EL ORDEN DE NUCLEÓTIDOS EN UN POLINUCLEÓTIDO QUE HA MEJORADO EL INTERCAMBIO DE REACTIVOS ENTRE LOS



FLUJOS DE REACTIVOS”.

1.2. Reivindicaciones

1.2.1. Modificaciones

A continuación, se detallan las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio en relación con las anteriores reivindicaciones:

- a) La redacción de las reivindicaciones 1 y 15 se ha modificado para indicar el objeto de la invención en el preámbulo. Base para estas modificaciones puede encontrarse, en la solicitud de patente presentada originalmente, en particular, en la página 2, líneas 16-29 de la descripción.
- b) En las reivindicaciones 1-26 se han incluido números de referencia entre paréntesis en referencia a los diferentes elementos de la invención. A este respecto, el Solicitante desea señalar que estos números de referencia se incluyen únicamente para mejorar la comprensión de las reivindicaciones, pero no tienen carácter limitante del ámbito de protección reivindicado.
- c) La fórmula de la reivindicación 10 se ha corregido. Base para esta modificación puede encontrarse, por ejemplo, en la reivindicación 10 de la solicitud PCT presentada originalmente.
- d) La reivindicación 15 se ha modificado para indicar que el instrumento comprende un módulo de detección (226). Además, se ha mejorado la redacción sustituyendo la expresión “operable para” por “configurado para” con objeto de indicar con mayor claridad que las características que se indican a continuación de esta expresión hacen referencia a características del instrumento. Base para estas modificaciones puede encontrarse en la reivindicación 15 original, así como en la página 42, líneas 6-7 de la descripción.
- e) En línea con lo anterior, la redacción de las reivindicaciones 16-18, 23 y 25-26 también se ha mejorado sustituyendo la expresión “operable para” por “configurado para”.

En relación con lo anterior, el Solicitante considera que las reivindicaciones 1 a 26 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este escrito se encuentran soportadas debidamente en la solicitud original, cumpliendo así con el requisito de no ampliar materia respecto a la solicitud de patente original.

1.2.2. Claridad y soporte

- a. El **preámbulo** de las reivindicaciones independientes no se considera claro, ya que no se define el objeto de la invención.

En respuesta a este primer requerimiento del examen de fondo, se ha modificado el preámbulo



de las reivindicaciones independientes. En particular, la reivindicación 1 se ha modificado de forma que ahora hace referencia a un “un método (130, 150) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido”, mientras que la reivindicación 15 modificada hace referencia a “una instalación (200) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido”.

En base a estas modificaciones en el capítulo reivindicatorio que se adjunta a este escrito, consideramos que esta objeción ha quedado solventada.

- b. En la **reivindicación 1** se incluyen los términos “reactivo de incorporación”, “reactivo de escisión” y “reactivo tampón” como características técnicas esenciales. Aunque el Examinador reconoce que estos términos son ampliamente conocidos, considera que abarcan una extensa gama de posibilidades y, por lo tanto, no son una generalización razonable de la materia reclamada.*

En respuesta a esta objeción, el Solicitante desea en primer lugar hacer referencia al artículo 30 de la Decisión 486 (ver abajo, el énfasis añadido):

*"Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser **claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción**".* El Solicitante sostiene respetuosamente que "conciación" y "amplitud" son dos conceptos diferentes que no tienen por qué ser contradictorios. Así, por ejemplo, un término determinado puede ser amplio, pero conciso (es decir, permite definir la invención de forma precisa). En cuyo caso se cumplen los requisitos del artículo 30, que sólo se refiere a la concisión de los términos utilizados para definir la invención, pero no a su amplitud. En relación con el caso que nos ocupa, la definición de los reactivos incluida en la reivindicación 1 (es decir, reactivos de incorporación, reactivos de escisión o reactivos tampón) permite una clara delimitación del objeto a proteger y, por lo tanto, permite la comparación con el estado de la técnica. En consecuencia, se alega respetuosamente que esta definición es suficientemente clara y concisa, ya que permite definir la presente invención de forma precisa.

Tal como se reconoce en este primer requerimiento de examen de fondo, los términos objetados son ampliamente conocidos en el sector de la invención. En base a este conocimiento y la información proporcionada en la descripción de la presente solicitud de patente (ver, en particular, página 19, líneas 4-13; página 20, línea 25 a página 21, línea 3; y página 27, líneas 24-27), la persona versada en la materia puede determinar fácilmente los reactivos de incorporación, de escisión y tampón del método de la presente invención, tal como se define en la reivindicación 1. Por lo tanto, el Solicitante considera que la descripción proporciona suficiente soporte para el método tal como se define en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado.

En vista de lo anterior, el Solicitante afirma que el objeto de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado es claro, conciso y tiene soporte en la descripción y, por lo tanto,



solicita respetuosamente que se retire esta objeción.

- c. Los términos “pluralidad”, “o más”, “aproximadamente”, “sustancialmente” “o superior”, “o menos”, “al menos” de las **reivindicaciones 1 a 3, 6 a 9, 11 a 18 y 24 a 26** se consideran imprecisos ya que, en opinión del Examinador, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.*

El Solicitante discrepa con esta opinión y respetuosamente sostiene que, al menos por los motivos que se exponen a continuación, los términos objetados tienen un significado preciso para la persona versada en la materia y, por lo tanto, esa persona puede distinguir claramente y sin ambigüedad la materia reivindicada del estado de la técnica.

En particular, el Solicitante considera que estos términos no deben aislarse de la característica técnica a la que hacen referencia. Así, por ejemplo, en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este escrito se especifica que el método para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido comprende “*hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), en una **pluralidad** de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).*” En base a la información contenida en la presente solicitud de patente (ver en particular, pág. 21, líneas 5-20; pág. 37, líneas 9-14), el experto entiende sin lugar a dudas que esta etapa del método de la invención comprende una secuencia de subetapas (denominada de forma conjunta “ciclo” en la presente solicitud de patente), donde cada uno de estos “ciclos” comprende hacer fluir un reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo en direcciones diferentes de forma consecutiva. En particular, el ciclo tal como se define en la reivindicación 1 comprende hacer fluir el reactivo tampón hacia adelante (es decir, desde el sistema de gestión de reactivos hacia la celda de flujo) y hacia atrás (es decir, desde la celda de flujo hacia el sistema de gestión de reactivos). Así mismo, la persona versada en la materia también entiende sin lugar a dudas que el término “*pluralidad*” en la reivindicación 1 significa que el ciclo mencionado anteriormente ha de llevarse a cabo más de una vez. En consecuencia, sobre la base de esta redacción, la persona versada en la materia puede determinar de forma clara y precisa los límites de la materia protegida y, por tanto, distinguirla de la técnica anterior. Por ejemplo, esa persona reconoce sin lugar a dudas que un documento del estado de la técnica que divulgue un método que no comprenda la etapa de hacer fluir un reactivo tampón a través de un sistema de gestión de reactivos y una celda de flujo (cero ciclos), o donde esta etapa del método únicamente comprenda hacer fluir el reactivo tampón 1 vez hacia adelante y 1 vez hacia atrás (un ciclo) no anticiparía esta característica técnica y, por lo tanto, el método de la invención según se define en la reivindicación 1 sería novedoso con respecto a ese estado de la técnica. Por el contrario, cualquier técnica anterior que divulgue un método para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido que comprenda hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo, en más de un ciclo (por ejemplo, 2, 4, 15 o 100 ciclos), comprendiendo cada uno de estos ciclos hacer fluir el reactivo tampón de



forma consecutiva de direcciones de flujo hacia adelante y hacia atrás anticiparía esta característica técnica de la reivindicación 1.

El mismo razonamiento puede aplicarse al término “*pluralidad (de ciclos)*” comprendido en las reivindicaciones 2-3, 6, 8-9, 12-18, 23, 25-26 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente escrito; así como al término “*pluralidad*” en relación con los pocillos de reactivos comprendidos en el sistema de gestión de reactivos.

El término “***o más***” se encuentra presente en el capítulo reivindicatorio en relación con diferentes características técnicas: “*4 o más ciclos*” (reivindicaciones 2, 16), “*12 o más ciclos*” (reivindicaciones 3, 17), “*3% o más*” (reivindicaciones 7, 24), “*10 segundos o más*” (reivindicaciones 8, 25). Además, el término “*(igual) o superior*” se utiliza en el capítulo reivindicatorio en referencia a la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón (reivindicaciones 11 y 26). En todos estos casos se especifica un valor límite mínimo. La persona versada en la materia entiende sin lugar a dudas de esta redacción que quedan dentro del ámbito de la reivindicación los valores de la característica en cuestión que sean iguales o superiores al valor límite mínimo especificado en la reivindicación.

Por otro lado, el término “***o menos***” se encuentra presente en el capítulo reivindicatorio en relación con el tiempo de retardo para cada ciclo, siendo este “*1 segundo o menos*” (reivindicación 12), o “*200 milisegundos o menos*” (reivindicaciones 13,14, 18). En estos casos, por lo tanto, se especifica un valor límite máximo. La persona versada en la materia entiende sin lugar a dudas de esta redacción que quedan dentro del ámbito de la reivindicación los valores de la característica en cuestión que sean iguales o inferiores al valor límite máximo especificado en la reivindicación.

Expresiones como “*o más...*”, “*o superior...*”, “*o menos*” o similares son ampliamente utilizadas en el ámbito de la presente invención. El Solicitante reitera que, sobre la base de esta redacción, la persona versada en la materia puede determinar sin lugar a dudas los límites de la materia protegida y, por tanto, distinguirla de la técnica anterior. Por ejemplo, en lo que respecta a la reivindicación 2, y en línea con lo expuesto anteriormente en relación con el término “*pluralidad*”, un documento del estado de la técnica que divulgue un método que no comprenda la etapa de hacer fluir un reactivo tampón a través de un sistema de gestión de reactivos y una celda de flujo hacia adelante y hacia atrás de forma consecutiva (cero ciclos), o donde esta etapa únicamente tenga lugar en 1-3 ciclos no anticiparía esta característica técnica y, por lo tanto, el método de la invención según se define en la reivindicación 2 sería novedoso con respecto a ese estado de la técnica. Por el contrario, cualquier técnica anterior que divulgue un método para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido que comprenda hacer fluir un reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo en 4 o más ciclos (por ejemplo, en 4, 15 o 100 ciclos)_comprendiendo cada uno de estos ciclos hacer fluir el



reactivo tampón de forma consecutiva de direcciones de flujo hacia adelante y hacia atrás anticiparía esta característica técnica de la reivindicación 2.

De forma análoga a lo expuesto anteriormente, el Solicitante respetuosamente afirma que el término “al menos” incluido en la reivindicación 15 no es impreciso, ya que permite distinguir claramente la invención del estado de la técnica. En base a la redacción de la reivindicación 15 y de la descripción de la presente solicitud de patente, la persona versada en la materia entenderá sin lugar a dudas que los pocillos de reactivo comprendido en el instrumento reivindicado comprenden un mínimo de tres reactivos (un primer, un segundo y un tercer reactivo) pudiendo comprender adicionalmente otros reactivos adicionales.

Por otro lado, el Solicitante respetuosamente sostiene que los términos “aproximadamente” y “sustancialmente” presentes en las reivindicaciones 8-9, 11-14, 18, 24-26 también son claros y precisos, en particular a la luz de la descripción de la presente solicitud de patente (ver pág. 12, líneas 11-23 y pág. 26, líneas 6-10), donde se indica de forma específica que estos términos se utilizan para describir y explicar pequeñas fluctuaciones tales como las debidas a variaciones en el procesamiento, de una referencia o parámetro; o tolerancias de medición que pueden ocurrir al determinar parámetros tales como los volúmenes de flujo hacia adelante o hacia atrás (1^{er} FFV, 2^o RFV, 3^{er} FFV). Estas pequeñas fluctuaciones pueden incluir una fluctuación cero con respecto a la referencia o parámetro, o pueden hacer referencia a una fluctuación igual o inferior a $\pm 10\%$. En base a esta información, la persona versada en la materia entiende que, por ejemplo, en la reivindicación 11, la característica técnica “la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón igual o superior a aproximadamente 6” debe entenderse como una relación igual o superior a 6,6 (es decir $6+10\%$).

En vista de lo anterior, el Solicitante afirma que las reivindicaciones 1 a 3, 6 a 9, 11 a 18 y 23 a 26 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto son precisas y, por lo tanto, se solicita respetuosamente que se retire esta objeción.

d. *En relación con la **reivindicación 15**, el Examinador alega que esta reivindicación, que tiene por objeto un instrumento, no evidencia un elemento de cómo se captura la imagen tanto en la figs. 7 y 8 como en la descripción.*

e.

Tal como se ha mencionado anteriormente en este escrito, la reivindicación 15 se ha modificado para indicar que el instrumento comprende un “módulo de detección 226”. En consecuencia, se considera que esta objeción ha quedado superada y, por lo tanto, se solicita respetuosamente su retirada.

f. *En opinión del Examinador, las **reivindicaciones 15-18 y 23-26** incluyen como características técnicas esenciales de la invención ventajas técnicas y características*



funcionales que no se aceptan como características técnicas, ya que no definen específicamente la estructura del equipo de la invención.

Con objeto de solventar esta objeción, las reivindicaciones 15-18, 23 y 25-26 se han modificado, de forma que ahora hacen referencia a un instrumento “*configurado para*”. El Solicitante respetuosamente sostiene que la persona versada de la materia puede determinar fácilmente, en base al conocimiento general común y la información incluida en la descripción de la presente solicitud de patente, aquellas características técnicas del instrumento que caen dentro de la definición incluida en estas reivindicaciones. En consecuencia, dicha persona puede distinguir de forma clara y precisa la invención del estado de la técnica.

- g.** *En opinión del Examinador, las **reivindicaciones 9, 10, 13 y 14** repiten información y protegen básicamente la misma materia y, por lo tanto, considera que el capítulo reivindicatorio no cumple el requisito de concisión.*

El Solicitante respetuosamente discrepa con esta opinión y alega que las reivindicaciones 9 y 10 hacen referencia a diferentes características técnicas: el volumen de barrido total del reactivo tampón (reivindicación 9) y el consumo de fluido total del reactivo tampón (la reivindicación 10). Tal como se define en la presente solicitud de patente el “*volumen de barrido total del reactivo tampón*” corresponde al volumen total de reactivo tampón que se barrió a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo durante la fase de lavado (es decir, el volumen total de reactivo tampón que fluye adelante y atrás en el método de la invención), mientras que la “*cantidad total de reactivo tampón consumido*” es, como su propio nombre indica, la cantidad total de reactivo tampón que se gasta en esta fase de lavado. Como el método de la presente invención comprende hacer fluir (barrer) el reactivo tampón desde el sistema de gestión de reactivos a la celda de flujo (adelante) y, a continuación, hacer fluir ese mismo reactivo tampón desde la celda de flujo (atrás) durante una pluralidad de ciclos, el volumen de barrido total del reactivo tampón es muy superior a la cantidad total de reactivo tampón consumido.

A este respecto, el Solicitante desea añadir que había un error en la fórmula de la anterior reivindicación 10. Este error se ha corregido en base a la fórmula correcta comprendida en la reivindicación 10 de la solicitud internacional PCT tal como se presentó originalmente.

Las reivindicaciones 13 y 14 también hacen referencia a características diferentes. Por un lado, la reivindicación 13 especifica el tiempo de retardo entre el flujo en la dirección de flujo hacia adelante y el flujo en la dirección de flujo hacia atrás, es decir, esta reivindicación especifica el tiempo de retardo entre diferentes subetapas (flujo hacia adelante y hacia atrás) que tienen lugar de forma consecutiva en cada uno de los ciclos del método. Por otro lado, la reivindicación 14 especifica el tiempo de retardo entre cada uno de estos ciclos.

En base a lo expuesto anteriormente, se solicita respetuosamente la retirada de esta objeción.



- h. El Examinador sugiere que incluyan entre paréntesis los **números de referencia** de cada uno de los elementos que hacen parte de la invención, de acuerdo con la numeración empleada en los dibujos.

En base al capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta junto a este escrito, donde se han incluido los números de referencia conforme a lo requerido por el Examinador, se considera respetuosamente que esta objeción ha quedado solventada.

En relación con lo anterior, el Solicitante se permite señalar que los números de referencia se incluyen a modo meramente ilustrativo con objeto de facilitar la comprensión de la invención, pero de ninguna manera deben considerarse como una limitación al alcance de protección de las reivindicaciones.

2. Examen de patentabilidad

2.1. Novedad y Nivel inventivo

En opinión del Examinador, las reivindicaciones independientes 1 y 15 no son nuevas respecto al documento D1 (EP3373174), mientras que las reivindicaciones dependientes 2-14 y 16-26 no se consideran inventivas respecto a este documento del estado de la técnica.

El Solicitante discrepa con esta opinión y respetuosamente afirma que, al menos por los motivos que se exponen a continuación, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este escrito es **nuevo e inventivo** respecto a D1.

- a) Como parte de su argumentación, el Examinador menciona que los párrafos [0025] y [0026] de D1 describen la característica técnica “*hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo, en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás*”. El Solicitante, sin embargo, discrepa con esta opinión. Aunque estos párrafos de D1 (ver a continuación, énfasis añadido) mencionan que el método que allí se describe puede tener lugar en forma cíclica, la persona versada en la materia entiende de la divulgación de D1 que el término “ciclo” utilizado en este documento hace referencia a un ciclo de secuenciación, es decir, a un ciclo formado por el conjunto de etapas i) a iv) del método que allí se describe, pero no a un conjunto de subetapas (dentro de una etapa específica del método, la etapa de lavado), donde un reactivo tampón se hace fluir en diferentes direcciones, hacia adelante y hacia atrás, de forma consecutiva.

“[0025] In particular uses of the systems/devices herein the flowcells containing the nucleic acid samples for sequencing are placed within the appropriate flowcell holder of the present invention (various embodiments of which are described herein). The samples for sequencing can take the



form of single molecules, amplified single molecules in the form of clusters, or beads comprising molecules of nucleic acid. The nucleic acids are prepared such that they comprise an oligonucleotide primer adjacent to an unknown target sequence. To initiate the first SBS sequencing cycle, one or more differently labeled nucleotides, and DNA polymerase, etc., are flowed into/through the flowcell by the fluid flow subsystem (various embodiments of which are described herein). Either a single nucleotide can be added at a time, or the nucleotides used in the sequencing procedure can be specially designed to possess a reversible termination property, thus allowing each cycle of the sequencing reaction to occur simultaneously in the presence of all four labeled nucleotides (A, C, T, G). Where the four nucleotides are mixed together, the polymerase is able to select the correct base to incorporate and each sequence is extended by a single base. In such methods of using the systems of the invention, the natural competition between all four alternatives leads to higher accuracy than wherein only one nucleotide is present in the reaction mixture (where most of the sequences are therefore not exposed to the correct nucleotide). Sequences where a particular base is repeated one after another (e.g., homopolymers) are addressed like any other sequence and with high accuracy. [0026] The fluid flow subsystem also flows the appropriate reagents to remove the blocked 3' terminus (if appropriate) and the fluorophore from each incorporated base. The substrate can be exposed either to a second round of the four blocked nucleotides, or optionally to a second round with a different individual nucleotide. Such cycles are then repeated and the sequence of each cluster is read over the multiple chemistry cycles. The computer aspect of the current invention can optionally align the sequence data gathered from each single molecule, cluster or bead to determine the sequence of longer polymers, etc. Alternatively, the image processing and alignment can be performed on a separate computer."

El Solicitante sostiene que D1 no divulga que el método que allí se describe comprenda lavados con tampón en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás. Así como tampoco divulga un sistema configurado para llevar a cabo dicha etapa de lavado. En otras palabras, el método de la reivindicación 1 se diferencia del documento D1 al menos en que comprende "hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo, en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás"; mientras que la instalación de la reivindicación 15 se diferencia de D1 porque está configurada para "hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo, en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás". Por lo tanto, las reivindicaciones 1 y 15 del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto a este escrito son nuevas respecto a D1 y, al menos por ese motivo, las reivindicaciones dependientes 2-14 y 16-26 también son nuevas respecto a D1.

- b) Respecto al nivel inventivo del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto a este escrito, el Solicitante reitera que el método de la reivindicación 1 se diferencia de lo divulgado por D1 por incluir una etapa que comprende de hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo, en una pluralidad de ciclos de



direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás. El efecto técnico asociado a esta característica distintiva es mejorar el intercambio de reactivos respecto a otros métodos conocidos, reducir la pre-fase y, en consecuencia, aumentar la longitud de polinucleótidos que pueden crecer. La presente solicitud de patente muestra que esta característica técnica distintiva permite reducir los valores de pre-fase. Tal como se menciona en la propia solicitud de patente, cuanto más bajos sean los valores de pre-fase, mejor es la calidad de los datos con una longitud de polinucleótido dada durante el procesamiento del método. Adicionalmente, cuanto más bajos sean los valores de pre-fase, más largos pueden ser los polinucleótidos. La etapa de lavado que comprende una pluralidad de ciclos sucesivos, comprendiendo cada uno de estos ciclos hacer fluir un reactivo tampón hacia adelante y hacia atrás permite que, a un mismo volumen de consumo de fluido total, se pueda conseguir un volumen de barrido total “efectivo” muy superior. Los ejemplos (particularmente, en referencia a las figuras 5 y 6) muestran que el método propuesto permite obtener porcentajes de pendiente pre-fase que están por debajo del 2,0 %. Tales porcentajes de pendiente pre-fase bajos proporcionaron resultados permiten que un segundo polinucleótido complementario se acumule en longitudes de bases más largas que las obtenidas previamente con una cantidad finita de reactivo, dentro de una precisión aceptable.

Así, el problema técnico objetivo que solventa la presente invención es proporcionar un método mejorado para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido, en particular, un método que permita aumentar la longitud de la secuencia de polinucleótidos analizada. D1 no describe ni sugiere como modificar el método allí descrito para solventar este problema técnico, mucho menos describe o sugiere como modificar ese método para llegar al definido en la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto a este escrito. Por lo tanto, el método de la reivindicación 1 es inventivo y, en consecuencia, también es inventivo el método como se define en las reivindicaciones dependientes 2 a 14.

Respecto al instrumento que se define en las reivindicaciones 15-26 del capítulo reivindicatorio adjunto a este escrito, el Solicitante reitera que el instrumento de la reivindicación 15 se diferencia del divulgado por D1 en estar configurado para hacer fluir el reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos y la celda de flujo en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante y hacia atrás. Siguiendo un planteamiento análogo al expuesto anteriormente en relación con la reivindicación 1, el Solicitante alega que esta característica distintiva no puede deducirse a partir de D1, ya que no se encuentra sugerida ni divulgada en este documento del estado de la técnica. En consecuencia, el instrumento que se define en las reivindicaciones 15 a 26 es inventivo respecto a D1.

3. Conclusiones



El Solicitante considera subsanadas las objeciones con el nuevo conjunto de reivindicaciones y los argumentos ahora presentados.

En consecuencia, le pedimos amablemente al examinador que conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.

Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.

Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

1
REIVINDICACIONES

1. Un método (130, 150) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido, que comprende:

5 hacer fluir un reactivo de incorporación (160), a través de un sistema de gestión de reactivos (204) y una celda de flujo (202) de un instrumento (200), teniendo la celda de flujo (202) un primer polinucleótido (108) colocado en su interior, en el que el reactivo de incorporación (160) añade una primera
10 base a una secuencia de bases, comprendiendo la secuencia de bases un segundo polinucleótido (110) complementario al primer polinucleótido;

 capturar una imagen (166), de una señal de identificación procedente de la primera base, después de que la primera base
15 se haya añadido al segundo polinucleótido (110);

 hacer fluir un reactivo de escisión (178), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para eliminar un primer terminador desde la primera base con el fin de permitir que una base posterior en la secuencia
20 de bases se añada al segundo polinucleótido (110); y

 hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

25 2. El método (130, 150) de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de ciclos comprende 4 o más ciclos.

 3. El método (130, 150) de la reivindicación 1, en el que la
30 pluralidad de ciclos comprende 12 o más ciclos.

4. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#) se colocan en un cartucho [\(230\)](#) del instrumento [\(200\)](#), siendo el cartucho [\(230\)](#) insertable de forma extraíble en el instrumento [\(200\)](#).

5. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el reactivo de incorporación [\(160\)](#), el reactivo de escisión [\(178\)](#) y el reactivo tampón se almacenan en pocillos [\(232\)](#) de reactivo del sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#), los pocillos [\(232\)](#) de reactivo operables para almacenar un volumen total finito de cada reactivo.

6. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el flujo del reactivo tampón comprende:

hacer fluir un primer volumen de flujo hacia adelante del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia delante [\(140, 180\)](#) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos; y

hacer fluir un segundo volumen de flujo hacia atrás del reactivo tampón en la dirección de flujo hacia atrás [\(142, 182\)](#) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos, siendo el primer volumen de flujo hacia delante mayor que el segundo volumen de flujo hacia atrás.

7. El método [\(130, 150\)](#) de la reivindicación 6, en el que el volumen de flujo hacia delante es mayor que el volumen de flujo hacia atrás en aproximadamente un 3 % o más.

8. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el flujo del reactivo tampón comprende:

un período de incubación [\(144, 184\)](#) sustancialmente sin

flujo de reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#) durante aproximadamente 10 segundos o más después del último ciclo de la pluralidad de ciclos; y

5 hacer fluir un tercer volumen de flujo hacia delante del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia delante [\(146, 186\)](#) después del período de incubación [\(144, 184\)](#).

9. El método [\(130, 150\)](#) de la reivindicación 8, en el que el
10 volumen de barrido total del reactivo tampón, durante el flujo del reactivo tampón, está sustancialmente determinado por la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} + 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$, en la que:

1^{er} FFV es el primer volumen de flujo hacia delante,

El 2^o RFV es el segundo volumen de flujo hacia atrás,

15 N es el número total de ciclos en la pluralidad de ciclos,
y

El 3^{er} FFV es el tercer volumen de flujo hacia delante.

10. El método [\(130, 150\)](#) de la reivindicación 9, en el que el
20 consumo de fluido total del reactivo tampón, durante el flujo del reactivo tampón, está sustancialmente determinado por la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} + \text{---} 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$.

11. El método [\(130, 150\)](#) de la reivindicación 10, en el que
25 la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón es igual o superior a aproximadamente 6.

12. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones
30 1-11, en el que el flujo en la dirección del flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y el flujo en la dirección del flujo hacia

atrás [\(142, 182\)](#) están separados por un tiempo de retardo de aproximadamente 1 segundo o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#).

5

13. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el flujo en la dirección del flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y el flujo en la dirección del flujo hacia atrás [\(142, 182\)](#) está separado por un tiempo de retardo de aproximadamente 200 milisegundos o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#).

10

14. El método [\(130, 150\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#) está separado por un tiempo de retardo de aproximadamente 200 milisegundos o menos.

15

15. Un instrumento [\(200\)](#) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido que comprende:

un sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#), colocado en el instrumento [\(200\)](#), comprendiendo el sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) una pluralidad de pocillos de reactivos [\(232\)](#), teniendo los pocillos de reactivo [\(232\)](#) al menos un primer, un segundo y un tercer reactivo bien operables para contener un reactivo de incorporación [\(160\)](#), un reactivo de escisión [\(178\)](#) y un reactivo tampón colocados respectivamente en el mismo, el sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) para seleccionar un flujo de reactivo [\(234\)](#) de uno de la pluralidad de pocillos de reactivo [\(232\)](#); y

25

30

una celda de flujo (202), colocado en el instrumento (200), comprendiendo la celda de flujo (202) un canal de flujo (224) en comunicación fluida con el sistema de gestión de reactivos (204), el canal de flujo (224) para dirigir el flujo de reactivo (234) sobre un primer polinucleótido (108) posicionado en el canal de flujo (224); y un módulo de detección (226);

en el que el instrumento (200) ~~es operable~~ está configurado para:

hacer fluir el reactivo de incorporación (160), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para añadir una primera base a una secuencia de bases, comprendiendo la secuencia de bases un segundo polinucleótido (110) complementario al primer polinucleótido;

capturar una imagen (166), de una señal de identificación procedente de la primera base, después de que la primera base se haya añadido al segundo polinucleótido (110);

hacer fluir el reactivo de escisión (178), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para eliminar un primer terminador desde la primera base con el fin de permitir que una base posterior en la secuencia de bases se añada al segundo polinucleótido (110); y

hacer fluir el reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

16. El instrumento (200) de la reivindicación 15, en el que, el instrumento (200) ~~es operable~~ está configurado para hacer fluir el reactivo tampón a través del sistema de gestión de

reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#) en una pluralidad de 4 o más ciclos de direcciones de flujo consecutivas hacia adelante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#).

5 17. El instrumento [\(200\)](#) de la reivindicación 15, en el que, el instrumento [\(200\)](#) ~~es operable~~ [está configurado](#) para hacer fluir el reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#) en una pluralidad de 12 o más ciclos de direcciones de flujo consecutivas hacia adelante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#).

15 18. El instrumento [\(200\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que el instrumento [\(200\)](#) ~~es operable~~ [está configurado](#) para hacer fluir el reactivo tampón de manera que el flujo en una dirección de flujo hacia adelante [\(140, 180\)](#) y el flujo en una dirección de flujo hacia atrás [\(142, 182\)](#) esté separado por un tiempo de retardo de aproximadamente 200 milisegundos o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de las direcciones de flujo hacia delante [\(140, 180\)](#) y hacia atrás [\(142, 182\)](#).

25 19. El instrumento [\(200\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento [\(200\)](#).

20. El instrumento [\(200\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en el que la celda de flujo [\(202\)](#) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento [\(200\)](#).

30 21. El instrumento [\(200\)](#) de las reivindicaciones 15-20, que comprende:

un cartucho [\(230\)](#) para contener el sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#);

en el que el reactivo de incorporación [\(160\)](#), el reactivo de escisión [\(178\)](#) y el reactivo tampón se almacenan en pocillos [\(232\)](#) de reactivo del sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#), en el que los pocillos [\(232\)](#) de reactivo almacenan un volumen total finito de cada reactivo.

22. El instrumento [\(200\)](#) de la reivindicación 21, en el que el cartucho [\(230\)](#) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento [\(200\)](#).

23. El instrumento [\(200\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en el que el instrumento [\(200\)](#) ~~es operable~~ [está configurado](#) para hacer fluir el reactivo tampón de manera que: se hace fluir un primer volumen del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia delante [\(140, 180\)](#) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos;

se hace fluir un segundo volumen del reactivo tampón en la dirección de flujo hacia atrás [\(142, 182\)](#) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos, siendo el primer volumen mayor que el segundo volumen.

24. El instrumento [\(200\)](#) de la reivindicación 23, en el que el volumen de flujo hacia delante es mayor que el volumen de flujo hacia atrás en aproximadamente un 3 % o más.

25. El instrumento [\(200\)](#) de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en el que el instrumento [\(200\)](#) ~~es operable~~ [está configurado](#) para hacer fluir el reactivo tampón de manera que: se impone un período de incubación [\(144, 184\)](#) de

sustancialmente ningún flujo del reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos [\(204\)](#) y la celda de flujo [\(202\)](#) durante aproximadamente 10 segundos o más después del último ciclo de la pluralidad de ciclos; y

5 se hace fluir un tercer volumen de flujo hacia adelante del reactivo tampón fluye en la dirección del flujo hacia adelante [\(146, 186\)](#) después del período de incubación [\(144, 184\)](#).

10 26. El instrumento [\(200\)](#) de la reivindicación 25, en el que, el instrumento [\(200\)](#) ~~es operable~~ [está configurado](#) para hacer fluir el reactivo tampón de manera que:

un volumen de barrido total del reactivo tampón se determina sustancialmente mediante la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} + 2^{\circ}$

15 $\text{RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$, en el que:

$1^{\text{er}} \text{ FFV}$ es el primer volumen de flujo hacia delante,

El 2° RFV es el segundo volumen de flujo hacia atrás,

N es el número total de ciclos en la pluralidad de ciclos, y

20 el $3^{\text{er}} \text{ FFV}$ es el tercer volumen de flujo hacia adelante;

un consumo de fluido total del reactivo tampón se determina sustancialmente mediante la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} - 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$; y

25 en el que la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón es igual o superior a aproximadamente 6.

1
REIVINDICACIONES

1. Un método (130, 150) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido, que comprende:

5 hacer fluir un reactivo de incorporación (160), a través de un sistema de gestión de reactivos (204) y una celda de flujo (202) de un instrumento (200), teniendo la celda de flujo (202) un primer polinucleótido (108) colocado en su interior, en el que el reactivo de incorporación (160) añade una primera
10 base a una secuencia de bases, comprendiendo la secuencia de bases un segundo polinucleótido (110) complementario al primer polinucleótido;

 capturar una imagen (166), de una señal de identificación procedente de la primera base, después de que la primera base
15 se haya añadido al segundo polinucleótido (110);

 hacer fluir un reactivo de escisión (178), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para eliminar un primer terminador desde la primera base con el fin de permitir que una base posterior en la secuencia
20 de bases se añada al segundo polinucleótido (110); y

 hacer fluir un reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

25

2. El método (130, 150) de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de ciclos comprende 4 o más ciclos.

3. El método (130, 150) de la reivindicación 1, en el que la
30 pluralidad de ciclos comprende 12 o más ciclos.

4. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) se colocan en un cartucho (230) del instrumento (200), siendo el cartucho (230) insertable de forma
5 extraíble en el instrumento (200).

5. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el reactivo de incorporación (160), el reactivo de escisión (178) y el reactivo tampón se almacenan en pocillos
10 (232) de reactivo del sistema de gestión de reactivos (204), los pocillos (232) de reactivo operables para almacenar un volumen total finito de cada reactivo.

6. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones
15 1-5, en el que el flujo del reactivo tampón comprende:

hacer fluir un primer volumen de flujo hacia adelante del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia adelante (140, 180) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos; y

hacer fluir un segundo volumen de flujo hacia atrás del
20 reactivo tampón en la dirección de flujo hacia atrás (142, 182) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos, siendo el primer volumen de flujo hacia adelante mayor que el segundo volumen de flujo hacia atrás.

25 7. El método (130, 150) de la reivindicación 6, en el que el volumen de flujo hacia adelante es mayor que el volumen de flujo hacia atrás en aproximadamente un 3 % o más.

8. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones
30 1-7, en el que el flujo del reactivo tampón comprende:
un período de incubación (144, 184) sustancialmente sin

flujo de reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) durante aproximadamente 10 segundos o más después del último ciclo de la pluralidad de ciclos; y

5 hacer fluir un tercer volumen de flujo hacia delante del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia delante (146, 186) después del período de incubación (144, 184).

9. El método (130, 150) de la reivindicación 8, en el que el
10 volumen de barrido total del reactivo tampón, durante el flujo del reactivo tampón, está sustancialmente determinado por la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} + 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$, en la que:

1^{er} FFV es el primer volumen de flujo hacia delante,

El 2^o RFV es el segundo volumen de flujo hacia atrás,

15 N es el número total de ciclos en la pluralidad de ciclos,
y

El 3^{er} FFV es el tercer volumen de flujo hacia delante.

10. El método (130, 150) de la reivindicación 9, en el que el
20 consumo de fluido total del reactivo tampón, durante el flujo del reactivo tampón, está sustancialmente determinado por la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} - 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$.

11. El método (130, 150) de la reivindicación 10, en el que
25 la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón es igual o superior a aproximadamente 6.

12. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones
30 1-11, en el que el flujo en la dirección del flujo hacia adelante (140, 180) y el flujo en la dirección del flujo hacia

atrás (142, 182) están separados por un tiempo de retardo de aproximadamente 1 segundo o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

5

13. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el flujo en la dirección del flujo hacia adelante (140, 180) y el flujo en la dirección del flujo hacia atrás (142, 182) está separado por un tiempo de retardo de
10 aproximadamente 200 milisegundos o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

14. El método (130, 150) de cualquiera de las reivindicaciones
15 1-13, en el que cada ciclo de la pluralidad de ciclos de direcciones de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182) está separado por un tiempo de retardo de aproximadamente 200 milisegundos o menos.

20 15. Un instrumento (200) para determinar el orden de nucleótidos en un polinucleótido que comprende:

un sistema de gestión de reactivos (204), colocado en el instrumento (200), comprendiendo el sistema de gestión de reactivos (204) una pluralidad de pocillos de reactivos
25 (232), teniendo los pocillos de reactivo (232) al menos un primer, un segundo y un tercer reactivo bien operables para contener un reactivo de incorporación (160), un reactivo de escisión (178) y un reactivo tampón colocados respectivamente en el mismo, el sistema de gestión de reactivos (204) para
30 seleccionar un flujo de reactivo (234) de uno de la pluralidad de pocillos de reactivo (232);

una celda de flujo (202), colocado en el instrumento (200), comprendiendo la celda de flujo (202) un canal de flujo (224) en comunicación fluida con el sistema de gestión de reactivos (204), el canal de flujo (224) para dirigir el flujo de reactivo (234) sobre un primer polinucleótido (108) posicionado en el canal de flujo (224); y

un módulo de detección (226);

en el que el instrumento (200) está configurado para:

hacer fluir el reactivo de incorporación (160), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para añadir una primera base a una secuencia de bases, comprendiendo la secuencia de bases un segundo polinucleótido (110) complementario al primer polinucleótido;

capturar una imagen (166), de una señal de identificación procedente de la primera base, después de que la primera base se haya añadido al segundo polinucleótido (110);

hacer fluir el reactivo de escisión (178), a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202), para eliminar un primer terminador desde la primera base con el fin de permitir que una base posterior en la secuencia de bases se añada al segundo polinucleótido (110); y

hacer fluir el reactivo tampón, a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) en una pluralidad de ciclos de direcciones consecutivas de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

16. El instrumento (200) de la reivindicación 15, en el que, el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) en una pluralidad de 4 o más

ciclos de direcciones de flujo consecutivas hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

17. El instrumento (200) de la reivindicación 15, en el que,
5 el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202) en una pluralidad de 12 o más ciclos de direcciones de flujo consecutivas hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

10

18. El instrumento (200) de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón de manera que el flujo en una dirección de flujo hacia adelante (140, 180) y el flujo en una
15 dirección de flujo hacia atrás (142, 182) esté separado por un tiempo de retardo de aproximadamente 200 milisegundos o menos para cada ciclo de la pluralidad de ciclos de las direcciones de flujo hacia adelante (140, 180) y hacia atrás (142, 182).

20

19. El instrumento (200) de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el sistema de gestión de reactivos (204) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento (200).

25

20. El instrumento (200) de cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en el que la celda de flujo (202) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento (200).

21. El instrumento (200) de las reivindicaciones 15-20, que comprende:

30

un cartucho (230) para contener el sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202);

en el que el reactivo de incorporación (160), el reactivo de escisión (178) y el reactivo tampón se almacenan en pocillos (232) de reactivo del sistema de gestión de reactivos (204), en el que los pocillos (232) de reactivo almacenan un volumen total finito de cada reactivo.

22. El instrumento (200) de la reivindicación 21, en el que el cartucho (230) se puede insertar de forma extraíble en el instrumento (200).

10

23. El instrumento (200) de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en el que el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón de manera que:

se hace fluir un primer volumen del reactivo tampón en la dirección del flujo hacia delante (140, 180) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos;

se hace fluir un segundo volumen del reactivo tampón en la dirección de flujo hacia atrás (142, 182) de cada ciclo de la pluralidad de ciclos, siendo el primer volumen mayor que el segundo volumen.

20

24. El instrumento (200) de la reivindicación 23, en el que el volumen de flujo hacia delante es mayor que el volumen de flujo hacia atrás en aproximadamente un 3 % o más.

25

25. El instrumento (200) de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en el que el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón de manera que:

se impone un período de incubación (144, 184) de sustancialmente ningún flujo del reactivo tampón a través del sistema de gestión de reactivos (204) y la celda de flujo (202)

30

durante aproximadamente 10 segundos o más después del último ciclo de la pluralidad de ciclos; y

se hace fluir un tercer volumen de flujo hacia adelante del reactivo tampón fluye en la dirección del flujo hacia adelante (146, 186) después del período de incubación (144, 184).

26. El instrumento (200) de la reivindicación 25, en el que, el instrumento (200) está configurado para hacer fluir el reactivo tampón de manera que:

un volumen de barrido total del reactivo tampón se determina sustancialmente mediante la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} + 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$, en el que:

$1^{\text{er}} \text{ FFV}$ es el primer volumen de flujo hacia adelante, El 2° RFV es el segundo volumen de flujo hacia atrás, N es el número total de ciclos en la pluralidad de ciclos, y

el $3^{\text{er}} \text{ FFV}$ es el tercer volumen de flujo hacia adelante;

un consumo de fluido total del reactivo tampón se determina sustancialmente mediante la fórmula $((1^{\text{er}} \text{ FFV} - 2^{\circ} \text{ RFV}) * N) + 3^{\text{er}} \text{ FFV}$; y

en el que la relación entre el volumen de barrido total del reactivo tampón y el consumo de fluido total del reactivo tampón es igual o superior a aproximadamente 6.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0015882
Recibo: 22-74232
Fecha: 22/08/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 712814
CUS: 1614213885

Patente PCT
INTERCAMBIO DE REACTIVO EN UN INSTRUMENTO

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