

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13545 de 30 de agosto 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 02 de junio de 2022, 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 12 del radicado N° NC2019/0006663 del 02 de junio de 2022.

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



Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 6 no son claras porque emplean el término “*oligonucleótido de escisión*” que no es conocido en el campo técnico y parece corresponder a un error de traducción (“splint oligo”), puesto que la referencia “de escisión” es contradictoria con la función que cumple dicho oligonucleótido. Se sugiere reemplazar por “oligonucleótido puente” tal como consta en la descripción (Págs. 59 y 65), ya que este término es más cercano al objeto y función del mismo.
- La reivindicación 11 no es clara porque la genoteca está definida por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definir la genoteca por las características que la distinguen.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de diciembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO 2010/022738	“Method for cloning avian-derived antibodies”	4 de marzo de 2010
D6	US 2008/0032399	“Method and kits for preparing multicomponent nucleic acid constructs”	7 de febrero de 2008

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 D6² divulga un método altamente eficiente, rápido y rentable para enlazar componentes de ácido nucleico en un orden predeterminado para producir una construcción de ácido nucleico multicomponente. La invención proporciona además componentes de ácido nucleico, cada componente de ácido nucleico que comprende una molécula de ácido nucleico de doble cadena que tiene al menos una secuencia terminal

1 <https://patents.google.com/patent/WO2010022738A1/en?q=WO2010022738>
2 <https://patents.google.com/patent/US20080032399A1/en?q=US20080032399>



Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

monocatenaria 5' o 3', teniendo la secuencia terminal suficiente complementariedad con una secuencia terminal en un componente de ácido nucleico separado o con una secuencia en una molécula de ácido nucleico de enlace, para permitir la hibridación específica de secuencias complementarias y la unión de los componentes en un orden predeterminado. También se proporcionan kits que contienen los reactivos necesarios para practicar el método de la invención (Abstract).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 11 consiste en: *“Una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, caracterizada porque (...)”* (Radicado N° NC2019/0006663 del 02 de junio de 2022).

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

Características esenciales	D2
Una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos	Una biblioteca de vectores que codifican anticuerpos quiméricos (Pág. 6, líneas 4 a 6, Pág. 57, Reiv. 54)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la genoteca de la reivindicación 11 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, que describe una biblioteca de vectores que codifican anticuerpos quiméricos, cada uno comprende secuencias que codifican regiones variables de inmunoglobulina aviar y regiones constantes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina humana (Pág. 6, líneas 4 a 6, Pág. 57, Reiv. 54). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

La reivindicación 12 consiste en: *“Un método para fabricar un polipéptido de unión, caracterizado porque el método comprende: (...)”* (Radicado N° NC2019/0006663 del 02 de junio de 2022).

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

Características esenciales	D2
Un método para fabricar un polipéptido de unión, caracterizado porque el método comprende:	Método para expresar un anticuerpo que comprende (Pág. 38, líneas 4 a 10 y 19 a 26)
a) adquirir una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos	Introducir en una célula una biblioteca o una sub biblioteca de vectores de pares afines de secuencias codificadoras de regiones variables enlazadas o un único clon que codifica un par afín de secuencias codificadoras de regiones variables enlazadas, para su expresión. (Pág. 38, líneas 19 a 26)
b) expresar un polipéptido codificado por un ácido nucleico único de la genoteca	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 12 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, que describe un método para expresar un anticuerpo que comprende introducir en una célula una biblioteca o una sub biblioteca de vectores de pares afines de secuencias codificadoras de regiones variables enlazadas o un único clon que codifica un par afín de secuencias codificadoras de regiones variables enlazadas, para su expresión (Pág. 38, líneas 19 a 26). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para fabricar una secuencia de ácidos nucleicos que comprende una secuencia que codifica un elemento de cadena pesada (elemento 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 02 de junio de 2022).

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

Características esenciales	D2	D6
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)	Un método para unir componentes de secuencias de ácido nucleico en un orden predeterminado para producir un constructo multicomponente (Abstract)
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)	No menciona
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,	Se unieron los pares VH y VL mediante PCR de extensión solapada (Pág. 45, líneas 21 a 29, Fig. 1) No menciona un oligonucleótido de escisión Se realizó una PCR multiplex para formar los pares de VH y VL	Ligar dos secuencias de ácidos nucleicos empleando un oligonucleótido puente que es complementario a los extremos 5' y 3' de los ácidos nucleicos (Pág. 8, Párr. [0096], Figs. 2D y 3)

Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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;	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)	No menciona

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en el documento D2 consiste en que el enlace covalente de la hebra de HC y la hebra de LC se hace en presencia de un oligonucleótido de escisión que 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.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un oligonucleótido de escisión proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un método que permite obtener secuencias pareadas que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera de anticuerpos, ya había sido previsto en dicho documento (Págs. 45 a 48, Ejemplo 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de proporcionar un método para fabricar una secuencia de ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, el incluir un oligonucleótido puente que tiene una secuencia complementaria al extremo 5' y 3' de dos secuencias de ácidos nucleicos separadas para unir dichas secuencias, ya está divulgado en el documento D6 que se refiere a un método para unir componentes de secuencias de ácido nucleico en un orden predeterminado para producir un constructo multicomponente (Abstract). En una modalidad, la unión de los dos ácidos nucleicos se realiza mediante el uso de un oligonucleótido puente que es complementario a los extremos 5' y 3' de los ácidos nucleicos (Pág. 8, Párr. [0096], Figs. 2D y 3). El documento también señala que el oligonucleótido es “semi-cruciforme”, comprende dos oligonucleótidos parcialmente complementarios y une los extremos 5' y 3' de los ácidos nucleicos adyacentes (Pág. 9, Párr. [0112], Fig. 3), también menciona que el método se puede utilizar para generar librerías de anticuerpos (Pág. 18, Párrs. [0182], [0185]).

Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el oligonucleótido puente del documento D6 en el método divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 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. 22, líneas 22 a 29).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	11 y 12	Novedad
		1 a 10	Nivel Inventivo
D6	US 2008/0032399	1 a 10	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y sustento de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que:

“(…) 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.”

Se aclara que, si bien las modificaciones a las reivindicaciones y los argumentos presentados por el solicitante permiten subsanar la mayoría de objeciones por falta de claridad, aún persisten algunas relacionadas con el término “oligonucleótido de escisión”, el cual, como se mencionó en el numeral 3.1 del presente Oficio, parece corresponder a un error de traducción del término “splint oligo” y no concuerda con la función del oligonucleótido. De igual manera, la genoteca reclamada en la reivindicación 11 se define mediante su proceso de obtención, pero esto es válido solamente para productos nuevos e inventivos que no pueden definirse mediante sus características técnicas esenciales, lo cual no ocurre en el presente caso.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante sostiene que:

Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

“(…) 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.”

Al respecto, esta Oficina aclara que le asiste razón al solicitante al indicar que los documentos D2, D4 y D5 no divulgan todas las características de la reivindicación 1, ya que no mencionan la unión de las secuencias que codifican las cadenas HC y LC en presencia de un oligonucleótido de escisión. No obstante, las reivindicaciones 11 y 12 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D2, puesto que una genoteca que comprende una pluralidad de miembros únicos, así como un método para fabricar un polipéptido de unión ya habían sido divulgados en dicho documento.

Por otra parte, se realizó una nueva búsqueda encontrando que el documento D6 en combinación con el documento D2 afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 10, como se detalla en el numeral 5.2 del presente Oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

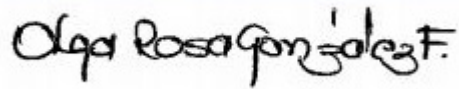
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° **13545** de **30 de agosto de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006663		1°		2°		3°	X	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)		-	
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, ligase cycling reaction, ligase cycled reaction, cycled ligation assembly, chain reaction cloning, bridging oligonucleotide ligation, splint oligonucleotide, splint ligation, bridge oligonucleotide, bridging oligonucleotide					
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	11 y 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	
			1 a 10					Y	
USPTO STN	WO 2013/188872	19/12/2013	-	-				A	
EPO Patbase	EP 2 626 433	14/08/2013	-	-				A	
Patbase	WO 2013/116698	08/08/2013	-	-				A	
	WO 2014/144495	18/09/2014	-	-				A	
	WO 2016/176322	03/11/2016	-	-				A	
	US 2016/0319348	03/11/2016	-	-				A	
	US 2008/0032399	07/02/2008	1 a 10	Abstract, Pág. 8, Párr. [0096], Pág. 9, Párr. [0112], Pág. 18, Párrs. [0182], [0185], Figs. 2D y 3				Y	
	US 6143527	07/11/2000	-	-				A	

Oficio N° 13545 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006663

STN	DeKosky, B. J. <i>et al.</i>	02/2013	-	-	A
NCBI	de Kok, S. <i>et al.</i>	21/02/2014	-	-	A
	Roth, T. L. <i>et al.</i>	16/09/2014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(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			
		de Kok, S., Stanton, L. H., Slaby, T., Durot, M., Holmes, V. F., Patel, K. G., Platt, D., Shapland, E. B., Serber, Z., Dean, J., Newman, J. D., & Chandran, S. S. (2014). Rapid and reliable DNA assembly via ligase cycling reaction. <i>ACS synthetic biology</i> , 3(2), 97–106. https://doi.org/10.1021/sb4001992			
		Roth, T. L., Milenkovic, L., & Scott, M. P. (2014). A rapid and simple method for DNA engineering using cyclized ligation assembly. <i>PloS one</i> , 9(9), e107329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107329			
(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: (22/08/2022)					